

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
Катедра по Анестезиология и Интензивно лечение

УМБАЛ „Света Екатерина“, София
Клиника по Анестезиология и Интензивно лечение

Д-р Ростислав Емилов Енев

Предиктори на отговора на
обем запълваща терапия
при пациенти с
интрааортна балонна помпа
в ранния период след сърдечна хирургия

Автореферат
на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР“

По научна специалност
Анестезиология и Интензивно лечение

Научен ръководител: доц. д-р Маргарита Атанасова, дм

София, 2024 г.

Представеният дисертационен труд съдържа общо 126 страници и е онагледен с 37 фигури и 6 таблици.

Библиографията съдържа 248 заглавия, всички от които на латиница.

Дисертационното проучване е осъществено в Клиниката по анестезиология и интензивно лечение на УМБАЛ „Света Екатерина” - София за периода 1ви август 2018 - 30ти август 2019 година

Дисертационният труд е обсъден, приет и насрочен за защита пред научно жури от Катедрен съвет при Катедрата по анестезиология и интензивно лечение в МФ на МУ-София.

Защитата ще се състои на 24.10.2024 г. от 14:15 часа в аудиторията на УМБАЛ „Света Екатерина” – София пред научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Мая Цветанова Белитова, д.м.
2. Доц. д-р Дочка Цонева Тобова, д.м.

Външни членове:

1. Акад. Проф. д-р Венко Митков Александров, д.м.н.
2. Доц. д-р Богдан Йорданов Младенов, д.м.
3. Доц. д-р Румяна Русева Андонова, д.м.

Материалите по защитата са на разположение в катедрата по Анестезиология и Интензивно лечение.

- С признателност към учителите -

Увод	7
Изводи от литературния обзор	8
Хипотеза, цел и задачи, материали и методи	9
Резултати	18
Дискусия	34
Заключение	46

Използвани съкращения

АКБ - аортокоронарен байпас

ВНПА - вклинено налягане в пулмоналната артерия

ВПН - вариация на пулсовото налягане

ВСН - вариация на систолното налягане

ВУО - вариация на ударния обем

ЕКК - екстракорпорално кръвообращение

ИБС - исхемична болест на сърцето

ИПСС - индекс на пулмоналното съдово съпротивление

ИССС - индекс на системното съдово съпротивление

ИАБП - интрааортна балонна помпа

КП - клапно протезиране

МКП - междуклапна преграда

МСБ - мозъчно-съдова болест

МСО - минутен сърдечен обем

НДП - налягане в дясно предсърдие

ОЗТ - обем запълваща терапия

ППК - пасивно повдигане на краката

ПСС - пулмонално съдово съпротивление

ХБН - хронична бъбречна недостатъчност

ХАНК - хронична артериална недостатъчност на крайниците

ХОББ - хронична обструктивна белодробна болест

ХСН - хронична сърдечна недостатъчност

ФИ - фракция на изтласкване

САН - систолно артериално налягане

СИ - сърдечен индекс

СПН - средно перфузионно налягане

СрАН - средно артериално налягане

СрНПА - средно налягане в пулмоналната артерия

ССС - системно съдово съпродивление

СЧ - сърдечна честота

ТОКИ - тест с оклузия в края на издишването

УО - ударен обем

ЦВН - централно венозно налягане

ASA - класификация по American Society of Anesthesiologists

AUC – area under the curve

AUC ROC – area under the ROC curve

BMI – body mass index

BSA – body surface area

CI – confidence interval

ES – EuroScore

FiO₂ - фракция на вдишвания кислород

Hb - хемоглобин

NYHA – New York Heart Association

OR – odds ratio

PaO₂ - парциално налягане на кислорода в артериалната кръв

PEEP – positive end expiratory pressure

PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty

ROC – receiver operating characteristics

ScvO₂ - централна венозна сатурация

SD – standard deviation

SE – standard error

Увод

В процеса на стабилизиране на хемодинамиката на пациент в циркулаторен шок често са налични индикации за прилагане на обем запълваща терапия (ОЗТ). Въпреки това научни сведения показват, че около половината критично болни имат нисък отговор на вливания, дефиниран като минимална промяна в сърдечния дебит след инфузия [3]. Тази група пациенти няма полза от ОЗТ и е обект единствено на странични ефекти, което налага тя да бъде идентифицирана и третирана с друг подход.

Методите за предвиждане на отговора на ОЗТ са актуална тема в полето на периперативната медицина. Като предиктори се използват статични маркери за преднатоварване на сърцето, динамични показатели и функционални тестове.

Натрупани са значително количество данни, че динамичните хемодинамични показатели са с по-висока предиктивна стойност от статичните. За висока предиктивна стойност на динамичните хемодинамични показатели се изискват множество условия, които се срещат само при един ограничен контингент болни.

Съществуват и функционални тестове за предикция на отговора на ОЗТ, които преодоляват някои от недостатъците на динамичните показатели. Те се делят на обемни тестове и динамични хемодинамични тестове. Сравнително нов метод е мини обемният тест, при който се инфузира малко количество разтвор. Търси се малка промяна в сърдечния дебит [8]. Динамичен хемодинамичен тест, при който се избягват всякакви вливания е тестът с оклузия в края на издишването (ТОКИ) [9]. С това се намалява вътрегръдното налягане и се индуцира своеобразен болус от кръвен обем към сърцето. Търси се повишение на МСО над определена стойност.

Кардиохирургични пациенти са обект на множество проучвания, свързани с отговора на ОЗТ [11, 12, 13], но данни за популацията с интрааортна балонна помпа (ИАБП) не са налични. Интрааортна балонна контрапулсация е метод за оптимизиране на хемодинамиката чрез синхронно със сърдечния цикъл раздуване на балон в проксималната десцендентна аорта. В полето на сърдечната хирургия ИАБП се имплантира най-често при невъзможност за сепарация от кардиопулмонален байпас.

Кои величини са добри предиктори на обемния отговор при пациенти с ИАБП е въпрос без отговор до момента. Тази група болни се изключва от всички проучвания в областта. Тези причини обуславят необходимостта от провеждане на изследване върху предвиждане на отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с имплантирана ИАБП.

Изводи от литературния обзор

При изготвянето на литературния обзор се намериха голямо количество научни трудове във връзка с предвиждането на отговора на ОЗТ при пациенти както от общата популация в операционна и интензивно отделение, така и множество такива, проведени при пациенти обект на сърдечна хирургия. Може да се обобщи, че са налични обстойни доказателства за добрата предиктивна стойност за отговора на ОЗТ на динамичните хемодинамични показатели и функционални тестове, както и за ниската предиктивна стойност на статичните хемодинамични показатели.

Следва да се подчертае липсата на всякакви данни за предикция отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП. Липсват научни данни за воденето на терапията с вливания при тези пациенти.

След провеждане на литературния обзор се направиха следните изводи:

1. Липсват данни каква е вероятността за позитивен отговор на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
2. Липсват данни каква е предиктивната стойност на статични хемодинамични параметри за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
3. Липсват данни каква е предиктивната стойност на динамични хемодинамични параметри за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
4. Липсват данни каква е предиктивната стойност на функционални тестове за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
5. Липсват данни кой е най-добрият метод за предикция на ОЗТ при пациенти с ИАБП.
6. Липсват данни за алгоритъм за предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП до леглото на болния.

Именно тези причини предизвикаха интереса и желанието ни за провеждане на изследване, което да даде яснота по въпросите на предвиждането на отговора на ОЗТ в тази специфична популация пациенти на механична циркулаторна подкрепа.

Хипотеза, цел и задачи, материали и методи

Хипотеза

Работната хипотеза на настоящето изследване е: “Хемодинамични показатели и функционални тестове имат добра предиктивна стойност към отговора на ОЗТ при пациенти с имплантирана ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия”.

Цел и задачи

Целта на настоящия труд е да се оцени предиктивната стойност на хемодинамични показатели и функционални тестове за отговора на обем запълваща терапия (ОЗТ) в ранния следоперативен период при кардиохирургични пациенти с имплантирана ИАБП.

Задачи:

1. Да се определи вероятност за позитивен отговор на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
2. Да се оцени предиктивна стойност на статични хемодинамични параметри (ЦВН, промени в ЦВН, ВНПА) за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
3. Да се оцени предиктивна стойност на динамични параметри (ВУО) за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
4. Да се оцени предиктивна стойност на функционални тестове (мини обемен тест, ТОКИ) за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
5. Да се определи най-добър метод за предикция на ОЗТ при пациенти с ИАБП.
6. Да се изработи алгоритъм, приложим в ежедневната практика за предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП

Предмет и обект на изследването

Предметът на настоящото изследване е отговорът на ОЗТ при пациентите с интраоперативно имплантирана ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия.

Обектът на изследването са начините за предвиждане на отговора на ОЗТ при тази популация пациенти на интензивно лечение и по-конкретно статичните величини ЦВН, промени на ЦВН след обемен тест, ВНПА, динамичният хемодинамичен показател ВУО и функционалните тестове мини обемен тест и ТОКИ.

Материали и методи

Проучването бе проведено в КАИЛ на УМБАЛ “Света Екатерина”. Периодът на проучването се простира между 1ви август 2018 и 30ти август 2019 година.

Пациенти в ранния период след планова или спешна сърдечна операция и претърпяли имплантация на ИАБП интраоперативно бяха преценени за включване в това проспективно интервенционално проучване. Проучването получи одобрение от етичната комисия на университетска болница “Света Екатерина” и информирано съгласие бе подписано от всички включени пациенти.

Следните критерии за включване бяха съблюдавани при преценка на кандидатите:

- имплантирана ИАБП
- затворен гръден кош
- контролирана механична вентилация
- липса на спонтанни дихателни движения
- правилен сърдечен ритъм
- наличие на циркулаторен шок, определен като:
 - Артериална хипотензия, дефинирана като систолно артериално налягане <90 mmHg или средно перфузионно налягане <60 mmHg или
 - Серумен лактат над 3 mmol/L или
 - ScvO₂ под 50% (при PaO₂ над 80 mmHg) или
 - Сърдечен индекс под 2.2 L/min/m²

От така получената група бе определено да се изключат пациенти с имплантирано вено-артериално ЕКМО - заради частичното байпасиране на лява камера, както и пациенти с ехографски данни за високостепенна трикуспидална инсуфициенция - поради неточно определяне на MCO с термодилуция.

При изготвяне на критериите за включване бяха съблюдавани препоръките за максимална предиктивна стойност на VVO за отговора на ОЗТ. Състояние на шок бе използвано като индикация да се инициира вливане на инфузионен разтвор.

Всички пациенти бяха подложени на операция на сърцето или големите съдове с конвенционален достъп. След превеждане в операционен блок бе предприет увод в обща анестезия. Оперативен достъп бе осигурен чрез срединна стернотомия. След стандартна подготовка бе инициран кардиопулмонален байпас (КПБ) с минимален перфузионен дебит равняващ се на сърдечен индекс 2.0 L/min/m². За коронарна реваскуларизация бяха използвани венозни графтове от долните крайници и графт от

лява вътрегръдна артерия за LAD (left anterior descending artery). Клапна пластика бе извършена чрез имплантация на ринг, резекция на платна или имплантация на неохорди. Смяна на клапа бе извършена с имплантация на биологична или механична протеза. След сърдечна реперфузия с подходяща продължителност КПБ бе прекратен плавно.

При изследваните пациенти се наблюдава невъзможност за прекратяване на КПБ поради рефрактерна на ОЗТ и катехоламинава инфузия хипотензия. Според протокола на болницата за имплантация на ИАБП е необходимо да има белези на нискодебитен синдром (артериална хипотензия, дефинирана като систолно артериално налягане <90 mmHg или средно перфузионно налягане <60 mmHg, ScvO₂ под 50% при PaO₂ над 80 mmHg или сърдечен индекс под 2.2 L/min/m²) след адекватна ресусцитация с вливания и катехоламинов индекс (КИ) над 10.

КИ = доза на допамин + добутамин + адреналин*100 +норадреналин*100 (µg/kg/min)

ИАБП на Maquet Datascope модел CS300 се имплантира с феморален достъп в режим 1:1 при тригериране по налягане. Хемодинамичното състояние на пациентите се стабилизира.

При всички пациенти интраоперативно се постави Сван-Ганц катетър в пулмоналната артерия (Edwards Lifesciences 7.5 F 110 cm) - петлуменен катетър с възможност за определяне на MCO чрез пулмонална термодилуция.

След приключване на операцията пациентите бяха преведени в отделение по интензивно лечение в състояние на дълбока седация, на механична вентилация. Беше приложен стандартен мониторинг на витални показатели. Трансторакална ехокардиография бе извършена от кардиолог при всички пациенти в рамките на два часа от приема в реанимация.

Измерване на MCO чрез пулмонална термодилуция се извърши неколкратно интермитентно според протокола на проучването.

Всички пациенти бяха седирани, без спонтанна дихателна активност и вентилирани с дихателен обем 8 мл/кг и PEEP 5 cm H₂O (режим VC A/C) и дихателна честота по-ниска от 20/мин. При всички пациенти имаше наличие на ритмична сърдечна дейност. Всички пациенти бяха в стабилно хемодинамично състояние без резки промени в стойностите преди започване на измерванията.

Към артериалната канюла се свързва монитор Vigileo™ MNM1E (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) и FloTrac™ сензор за измерване на ВУО. Въведоха се биометрични данни според изискванията на софтуера – пол, възраст, тегло, височина.

Веднага след свързването на пациента с мониториращите устройства се пристъпи към изпълнение на алгоритъма на проучването.

Алгоритъм на измерванията и интервенциите:

1. Отчитане на първи сет хемодинамични параметри (базов):
СЧ₁, САН₁, СрАН₁, ЦВН₁, ВНПА₁, СрНПА₁, МСО₁
2. Поставяне на ИАБП в режим стендбай за 1 минута
3. Отчитане на ВУО
4. Поставяне на ИАБП обратно в режим 1:1
5. Изчакване 2 минути
6. Отчитане на МСО-Vigileo₁
7. Извършване на ТОКИ – 15 секунди оклузия в края на издишването
8. Отчитане на МСО-Vigileo₂ след края на 15 секундния интервал
9. Инфузия на 2 мл/кг гелафузин за 5 минути (мини обемен тест)
10. Отчитане на втори сет хемодинамични параметри (пост-мини обемен тест): СЧ₂, САН₂, СрАН₂, ЦВН₂, ВНПА₂, СрНПА₂, МСО₂
11. Инфузия на 4 мл/кг гелафузин за 10 минути
12. Отчитане на трети сет хемодинамични параметри (финален):
СЧ₃, САН₃, СрАН₃, ЦВН₃, ВНПА₃, СрНПА₃, МСО₃

Стъпка 1 от алгоритъма на измерванията и интервенциите има за цел събиране на начални стойности на хемодинамични параметри, които ще послужат в последствие за сравнение с кореспондиращите стойности на параметри след направените интервенции, както и за изчисление на производни величини от интерес. Такива са например системно и пулмонално съдово съпротивление, средно перфузионно налягане. Стойностите на ЦВН и ВНПА ще бъдат тествани като предиктори на отговора на ОЗТ. Стойността на МСО е от особено значение, понеже ще послужи за определяне на отговора на ОЗТ и диференциране на респондъри и нон-респондъри.

Стъпка 2 от алгоритъма – поставяне на ИАБП на стендбай за 1 мин - е необходима за да се позволи отчитане на ВУО от монитора Vigileo, което би било невъзможно при симултанна работа на ИАБП поради колебанията в артериалната пулсова крива, причинени от контрапулсатора.

Стъпка 3 представлява отчитане на стойност на ВУО от монитора Vigileo, която ще послужи за изчисление на предиктивната стойност на ВУО за отговора на ОЗТ.

Стъпка 4 представлява връщане на ИАБП в режим на работа 1:1 както преди поставянето на стендбай. Режим 1:1 е типичната работна модалност на ИАБП в ранния постоперативен период, при която всяко сърдечно съкращение се последва от един цикъл на раздуване и изпускане на балона.

Стъпка 5 – изчакване 2 минути – е необходима за да се стабилизира циркулацията ако са настъпили значими промени в съдовия тонус през периода на спиране на ИАБП. Това е необходима подготовка за последващия ТОКИ.

Стъпка 6 е измерване на начална стойност на МСО, измерена чрез Vigileo монитора по метода на анализ на артериалния пулсов контур.

Стъпки 1, 2, 3, 4, 5 и 6 обобщено представляват измерване на начални стойности на хемодинамични параметри.

Стъпка 7 представлява извършване на ТОКИ. Предприема интервенция върху сърдечното преднатоварване – оклузия в края на издишването за 15 секунди чрез активиране на функция “Expiratory hold” на апарата за обдишване.

Стъпка 8 - Веднага след прекратяване на оклузията се измерва втора стойност на МСО посредством монитор Vigileo за да се определи в последствие предиктивната стойност на ТОКИ чрез анализ на промяната на МСО.

Стъпка 9 е мини обемен тест с 2 мл/кг ОЗТ за 5 минути.

Измерванията от стъпка 10 имат за цел да се определи разликата между МСО от базовия сет измервания и МСО след мини обемния тест, която ще се анализира като предиктор на отговора на ОЗТ.

Стъпка 11, инфузиране на 4 мл/кг ОЗТ, е обемен тест, необходим за да се определи отговора на ОЗТ на пациентите от изследваната група.

В стъпка 12 се измерват хемодинамични величини след края на обемния тест. Тези стойности ще бъдат тествани за разлика с началните за диференциране на респондъри и нон-респондъри, както и за изчисление на производни показатели.

Обобщено алгоритъмът на измервания и интервенции е изготвен по начин, позволяващ да се отчетат всички определени в задачите на проучването величини с предполагаема предиктивна стойност за отговора на ОЗТ (ЦВН, ВНПА, разлика в началната и финална стойност на ЦВН след обемен болус, ВУО), както и да се извършат мини обемен тест и ТОКИ. Последователността на стъпките в алгоритъма се диктува от принципа да се спазят условията за добра предиктивна стойност на всеки предиктор.

Позиция на върха на Сван-Ганц катетъра в зона 3 на Уест бе потвърдено по метода на Teboul et al. [221]. Това е необходимо за да бъде измерената стойност на ВНПА валидна.

Бе определено мониторинг на МСО да се извърши чрез пулмонална термодилуция - златен стандарт в областта и рутинно провеждан метод в клиниката при високорискови пациенти. Измерванията бяха извършени според препоръките на производителя при хоризонтално положение на пациента, спиране високоскоростни инфузии на интравенозни разтвори. Всяко измерване се извърши след впръскване на 10 мл физиологичен разтвор със стайна температура. Крайната записана стойност на МСО бе получена чрез изключване на най-голямата и най-малка измерени стойности и изчисляване на средна от останалите три. Взе се решение пациенти с в последствие установена високостепенна трикуспидална инсуфициенция да не се включат в проучването от съображения за достоверността на измерения чрез Сван Ганц катетър МСО.

При провеждането на ТОКИ бе преценено, че измерването на МСО чрез пулмонална термодилуция не е практично. Според гореописаната методология измерванията отнемат около 5 минути, което е изключително дълго време, имайки предвид, че стойността трябва да се измери веднага след края на петнадесетте секунди продължителност на теста. В резултат бе решено да се използва мониторът Vigileo, който бе свързан за пациентите по повод отчитане на ВУО. Vigileo е некалибрирана система за измерване на МСО чрез анализ на артериалната пулсова крива. Според алгоритъма на използвания софтуерен модел 1.07 актуална стойност на МСО се изобразява на всеки двадесет секунди.

Поставянето на ИАБП в режим на изчакване за една минута бе продиктувано от резултатите от научни данни, сочещи неточно определяне на динамични хемодинамични параметри при пациенти с интрааортна контрапулсация поради артефактите в артериалната крива, породени от цикличната инфлация и дефлация на балона. Тези артефакти пречат на измерването на ВУО. Според алгоритъма на системата Vigileo ВУО се изчислява след анализ на артериалната пулсова крива и по-точно на площта под нея по формула:

$$\text{ВУО}(\%) = \frac{УО_{\max} - УО_{\min}}{(УО_{\max} + УО_{\min})/2} \times 100$$

Бе определено продължителността на стендбай да е 1 минута, тъй като изчислението на ВУО се базира на 20 секундни интервали от артериалната пулсова крива. По-продължителното спиране на балона крие риск от хемодинамичен колапс при някои пациенти с критично зависима от контрапулсацията хемодинамика.

От съображения за безопасност при включване на режим стендбай се мониторираха стойностите на СрАН. При спад на СрАН под 65 mmHg, или с повече от 20% от началното, ако стойността е била изначално под 65, ИАБП контрапулсацията трябваше да бъде своевременно възстановена. По време на интервенцията не се установиха такива стойности на СрАН.

Контролирана инфузията на гелафузин се извърши чрез инфузomatна помпа с назначена скорост според количеството определен разтвор. С цел безопасност на пациентите бе изготвен протокол за контрол и ограничение на инфузирания обем въз основа на хемодинамични параметри. Прекратяване на инфузията на ОЗТ бе решено да се извърши, ако се наблюдава покачване на ЦВН над 20 mmHg или спад на СрАН под 65 mmHg или с поне 20% от началната стойност, ако тя е била под 65. При никой от участниците в проучването не се установиха подобни промени.

След изпълнение на експерименталния протокол от документацията на всички участници бяха взети демографски, анамнестични и клинични данни от значение за проучването.

След получаване на експерименталните директно измерени хемодинамични стойности определени изчисления бяха предприети за получаване на производни

величини от значение. С индекс 1,2 и 3 се означават стойности съответно от базов, пост-мини обемен тест и финален сет хемодинамични параметри.

Стойности на сърдечен индекс бяха изчислени както следва:

$$СИ_1 = MCO_1 * BSA$$

$$СИ_2 = MCO_2 * BSA$$

$$СИ_3 = MCO_3 * BSA$$

Бяха изчислени разлики между изходни и постинтервенционални стойности на хемодинамични параметри.

$$\Delta ЦВН_1 = ЦВН_2 - ЦВН_1$$

$$\Delta ЦВН_2 = ЦВН_3 - ЦВН_1$$

$$\Delta ВНПА_1 = ВНПА_2 - ВНПА_1$$

$$\Delta ВНПА_2 = ВНПА_3 - ВНПА_1$$

$$\Delta MCO_1 = MCO_2 - MCO_1$$

$$\Delta MCO_2 = MCO_3 - MCO_1$$

$$\Delta MCO-Vigileo_1 = MCO-Vigileo_2 - MCO-Vigileo_1$$

По формула бяха изчислени системно и пулмонално съдово съпротивление (ССС, ПСС), както и индексирани по телесна повърхност съпротивления (ИССС, ИПСС).

Значимо повишение на MCO след завършване на обемен тест с кумулативен обем от 6 мл/кг бе определено като повишение на MCO с поне 10%. Въз основа на това след приключване на експерименталния алгоритъм и след последващ анализ на резултатите пациентите бяха обозначени като респондъри – такива с повишение на MCO поне 10% , а останалите – като нон-респондъри.

За постигане на задачите на проучването беше използвана следната методика на изчисления:

За постигане на задача 1. - определяне вероятност за позитивен отговор на ОЗТ - след завършване на експерименталната част на проучването беше извършена оценка на процентното повишение на MCO преди и след обемен тест (ΔMCO_2) . Пациенти с повишение на MCO с поне 10% бяха определени като респондъри и беше изчислен техният дял от общата група.

За постигане на задача 2. - определяне на предиктивна стойност на ЦВН , ВНПА и промени на ЦВН след обемен тест – ЦВН₁ , ВНПА₁ и ΔЦВН₂ бяха тествани за статистически значима разлика между групите на респондъри и нон-респондъри. Бяха построени ROC криви въз основа на стойностите на ЦВН₁ и ΔМСО₂, ВНПА₁ и ΔМСО₂, ΔЦВН₂, и ΔМСО₂.

За постигане на задача 3. - оценка на предиктивна стойност на ВУО – бяха тествани за статистически значима разлика стойностите на ВУО в групите на респондъри и нон-респондъри. Беше построена ROC крива въз основа на стойностите на ВУО₁ и ΔМСО₂.

За постигане на задача 4. -оценка на предиктивна стойност на функционални тестове – за предиктивна стойност на мини обемен тест бяха тествани за статистически значима разлика стойностите на ΔМСО₁ в групите на респондъри и нон-респондъри. Беше построена ROC крива въз основа на стойностите на ΔМСО₁ и ΔМСО₂. За оценка на предиктивна стойност на ТОКИ бяха тествани за статистически значима разлика стойностите на ΔМСО-Vigileo в групите на респондъри и нон-респондъри. Беше построена ROC крива въз основа на стойностите на ΔМСО-Vigileo и ΔМСО₂.

За постигане на задача 5. - определяне на най-добър метод за предикция на отговора на ОЗТ - бяха сравнени показателите на ROC кривите на изследваните предиктори: p – value, AUC, сензитивност и специфичност на определените най-добри прагови стойности.

За постигане на задача 6. - изготвяне на алгоритъм на поведение при пациентите с ИАБП - бяха използвани получените резултати от клиничното проучване за синтез на логичен и рационален модел, който да води клинициста стъпка по стъпка чрез последователност от затворени отговори.

Статистически методи

Получените данни бяха анализирани с помощта на Microsoft Excel Data Analysis Toolpack и IBM SPSS 25.

За определяне на размера на изследваната група пациенти се използва метод, описан от Negida et al. [222]. При него изчислението се базира на предиктивна стойност на параметри от предишни проучвания, стойност на алфа (статистическа значимост) = 0.05 и бета (1-сила на проучването) = 0.2. Отношение между респондъри и нон-респондъри беше зададено като 1 на база на проучвания, цитирани в литературния обзор. Бяха използвани два сета за изчисление на големината на изследваната група - един за големина на групата за статични хемодинамични показатели и един за големина на групата за динамични величини и функционални тестове. В първата група беше използвана AUC ROC за статични показатели 0.55 на базата на ниската предиктивна стойност, определена от проучвания, включени в литературния обзор и нулева хипотеза AUC ROC 0.8 за тест с добра предиктивна стойност. Изчислената големина на групата бе

30 души. За втората група беше използвана AUC ROC 0.80 като референтна стойност за тест с добра предиктивна стойност и нулева хипотеза AUC ROC 0.5 - тест с най-ниска предиктивна стойност. Изчислената големина на групата възлезе на 26 души. Беше взета предвид по-голямата стойност и беше определено да се съберат най-малко 30 последователни пациенти с интраоперативно имплантирана ИАБП.

Нормалност на данните беше изследвана с теста на Jarque-Bera.

Хемодинамичните параметри преди и след интервенция бяха сравнени чрез Student's t-test. Разлика в средните стойности на различни параметри при респондъри и нон-респондъри се тества също чрез Student's t-test.

Построяване на receiver operating characteristic (ROC) криви бе използвано за оценка на предиктивната стойност на използваните хемодинамични параметри и клинични тестове. Диаграмата се построи по стандартна методика, при която с "1" беше означен позитивен отговор на ОЗТ, а с "0" - негативен. От изчислените така данни бяха изведени площ под кривата (AUC ROC), сензитивност и специфичност за параметрите от интерес.

Предиктивна стойност на изследваните параметри към отговора на ОЗТ беше оценена посредством площта под съответната ROC крива. Стойности под 0.75 бяха преценени като ниски, такива между 0.75 и 0.85 - като умерено високи и стойности над 0.85 - като високи. Освен площ под кривата се взе под внимание стойността на "p" (asymptotic significance) за да се отхвърли нулевата хипотеза, че стойността на AUC ROC не се различава от 0.5 (предиктивна стойност равностойна на хвърляне на монета). За отхвърляне на нулевата хипотеза се изиска стойност на "p" под 0.05.

Прагова стойност на величините предиктори на отговора на ОЗТ с максимална предиктивна стойност бе определена като стойността с най-голям сбор от сензитивност и специфичност минус 1 (индекс на Youden).

Анализ на корелация между избрани величини бе извършен чрез изчисление на корелационен коефициент (r).

Графики:

За онагледяване на стойности и разпределение на избрани характеристики на пациентите бяха използвани "bar" и „pie" диаграми със стандартно нормиране към 100%.

За онагледяване на стойности и разпределение на избрани хемодинамични показатели бяха построени "boxplot" графики с представен 25, 50 и 75ти перцентил на разпределение, максимална и минимална стойност на величината от интерес, както и "outliers" – стойности над 1.5 дължини на боксплот.

Резултати

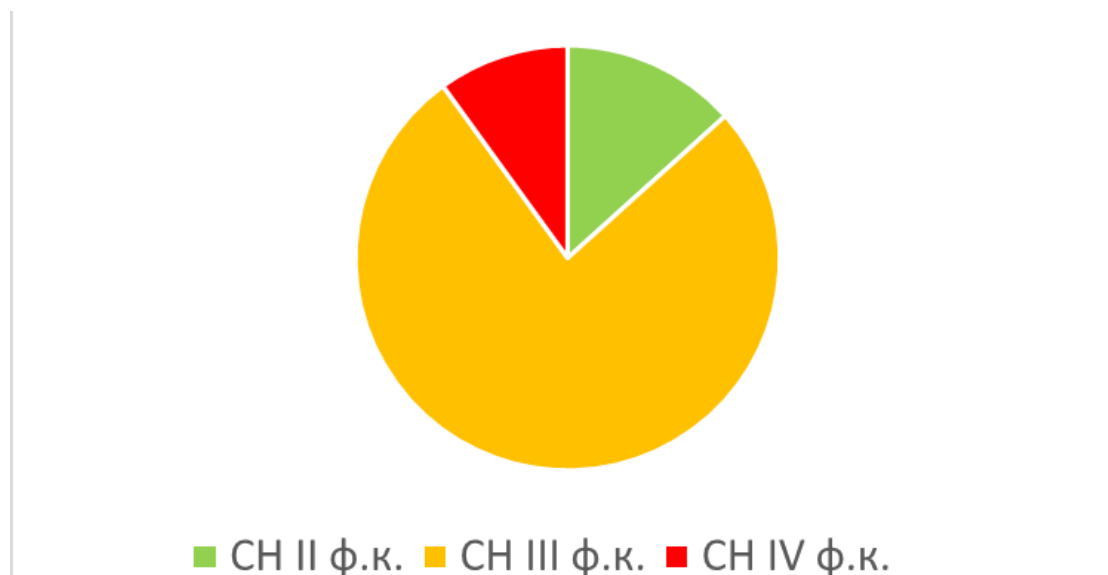
Характеристики на изследваната група

За периода на проучването от 01^{ви} август 2018г до 31^{ви} август 2019г в УМБАЛ Света Екатерина бяха извършени 761 оперативни интервенции с екстракорпорално кръвообращение. От тях при 34 пациенти беше имплантирана ИАБП. При четирима от пациентите беше имплантирано и ЕКМО, поради което бяха изключени от изследваната група. При останалите 30 пациенти бяха изпълнени критериите за включване.

При всички включени пациенти се съблюдаваха критерии за хиподебитен синдром. При 18 души (60%) се наблюдава СИ < 2.2 L/min/m². Ниво на серумен лактат над 3 mmol/L се наблюдава при 19 души (63%). При 10 пациенти (30%) се наблюдава ScvO₂ под 50%. Двама души бяха със САН под 90 mmHg, а при шестима СПН беше под 60 mmHg. Всички пациенти имат поне един катехоламин в продължителна инфузия.

От изследваните 30 пациенти 18 (60%) са мъже и 12 - жени (40%). Най-ниската възраст в групата е 43 години, най-високата - 83, средна 67.9 (SD +/- 8.1) години. Среден ръст (и стандартно отклонение) за групата - 166.4 см (SD +/-9.7), средно тегло - 80.3 кг (SD +/-14.3), среднен BMI 29 (SD +/-4.9).

Всички изследвани пациенти имат диагностицирана хронична сърдечна недостатъчност предоперативно. ХСН клас II по NYHA има при четирима пациенти, клас III - при 23 и клас IV при трима (Фиг. 9).



Фиг. 9 Разпределение по тежест на сърдечна недостатъчност

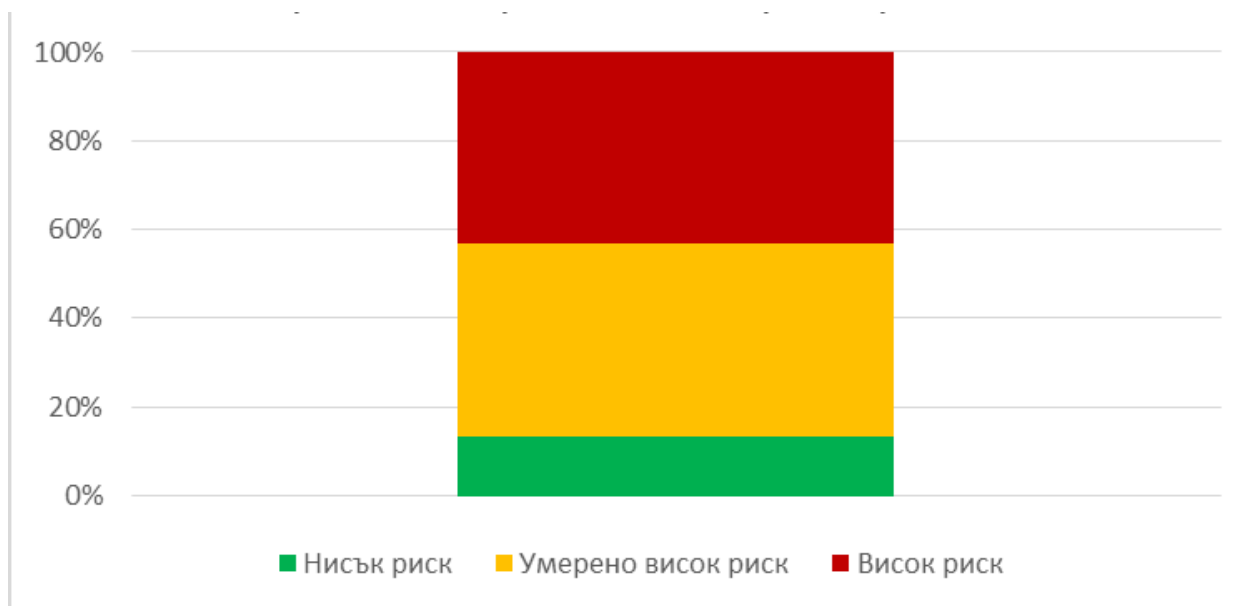
Изследваната група пациенти има следното разпределение по фракция на изтласкване: >60% - трима (10%), между 30% и 60% - 18 (60%), под 30% - 9 души (30%).

Двадесет и един души (70%) имат предоперативно ехокардиографски документиран регионални нарушения в кинетиката на лява камера. При един човек се наблюдава тежкостепенна хипертрофия на лява камера (дебелина на стената над 17 мм). Средна дебелина на стената на ЛК за групата е 11.8 мм. Средна големина на ляво предсърдие - 50.2 мм.

По отношение на придружаващи заболявания при 13 души се диагностицира ХБН 3та степен, един човек с ХБН 4та степен (общо 47%), при 15 души има наличие на предшестващ захарен диабет втори тип (50%), при петима - мозъчно съдова болест (16.7%), при двама - ХОББ (6.7%).

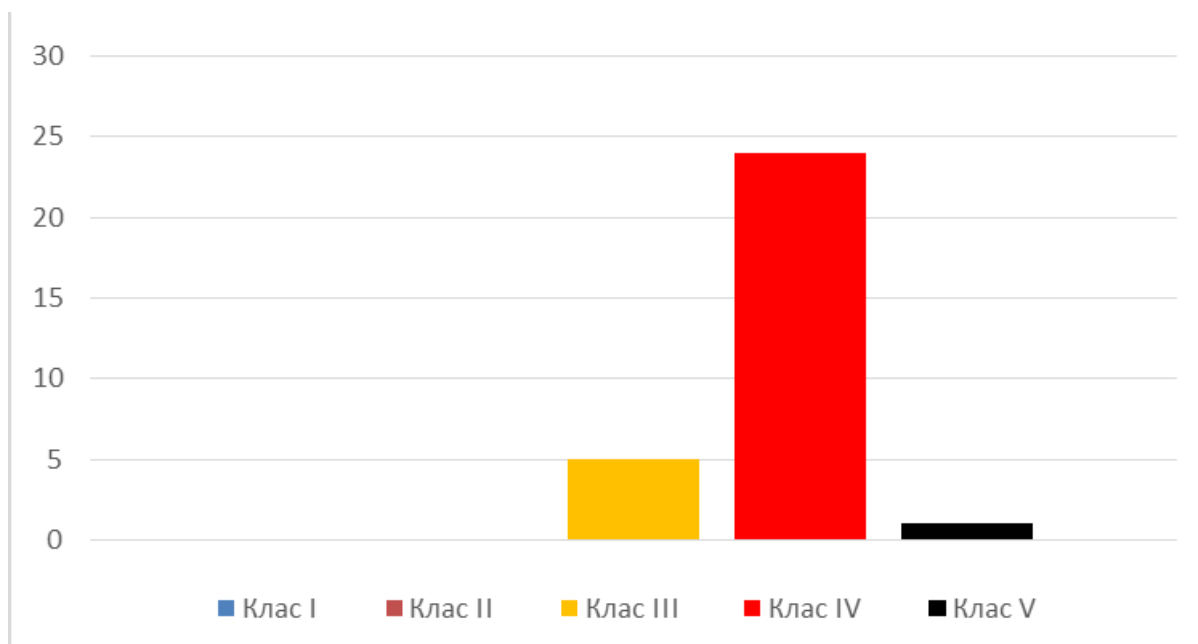
От 30-те изследвани пациенти операциите при 26 са планови, при 4 - спешни.

По отношение на предоперативно изчислен риск, средният логаритмичен евроскор II на групата възлиза на 22.8% (SD +/- 19.3), което означава, че очакваният риск от настъпване на смъртен изход за изследваната група е 22.8%. Пациентите с нисък риск (евроскор < 4%) са 4, тези с умерено висок риск (>4%, <20%) са 13 и тези с висок риск (>20%) са 13 (Фиг. 11).

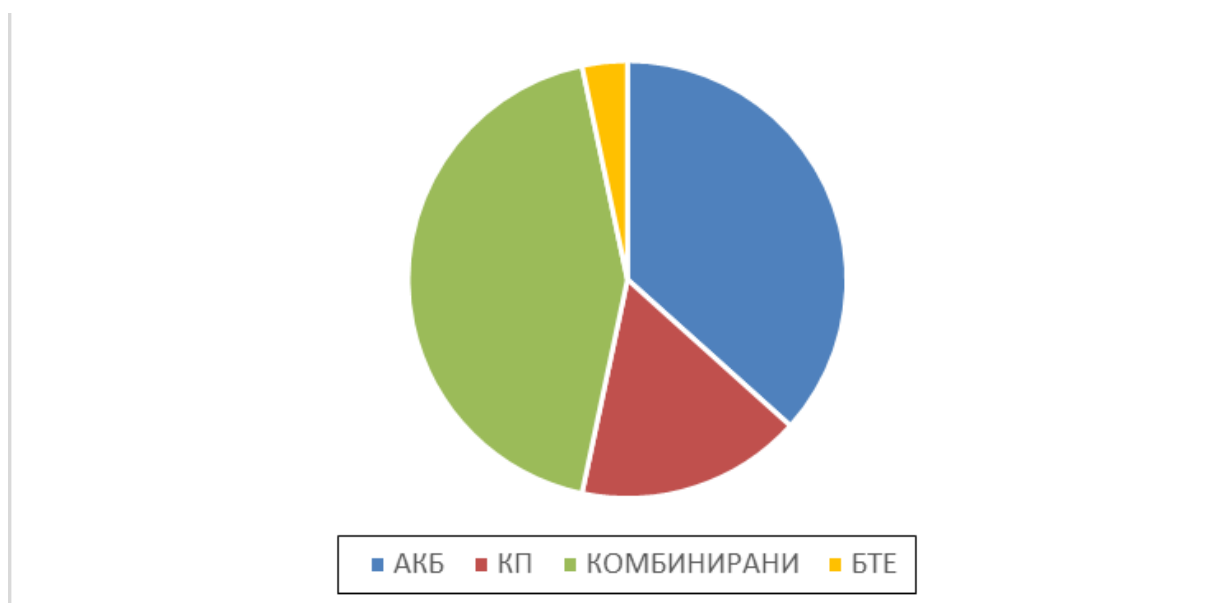


Фиг. 11 Логаритмичен Евроскор II

Стратификация по ASA: клас III – 5 души, клас IV – 24 души, клас V – 1 (Фиг. 12)



Фиг. 12 ASA клас



Фиг. 13 Разпределение на пациентите по оперативна интервенция

Разпределението по оперативна интервенция е както следва (Фиг. 13):

Аортокоронарен байпас: 11

Клапно протезиране/пластика: 5

Комбинирана операция: 13

Тромбектомия на артерия пулмоналис по повод БТЕ: 1

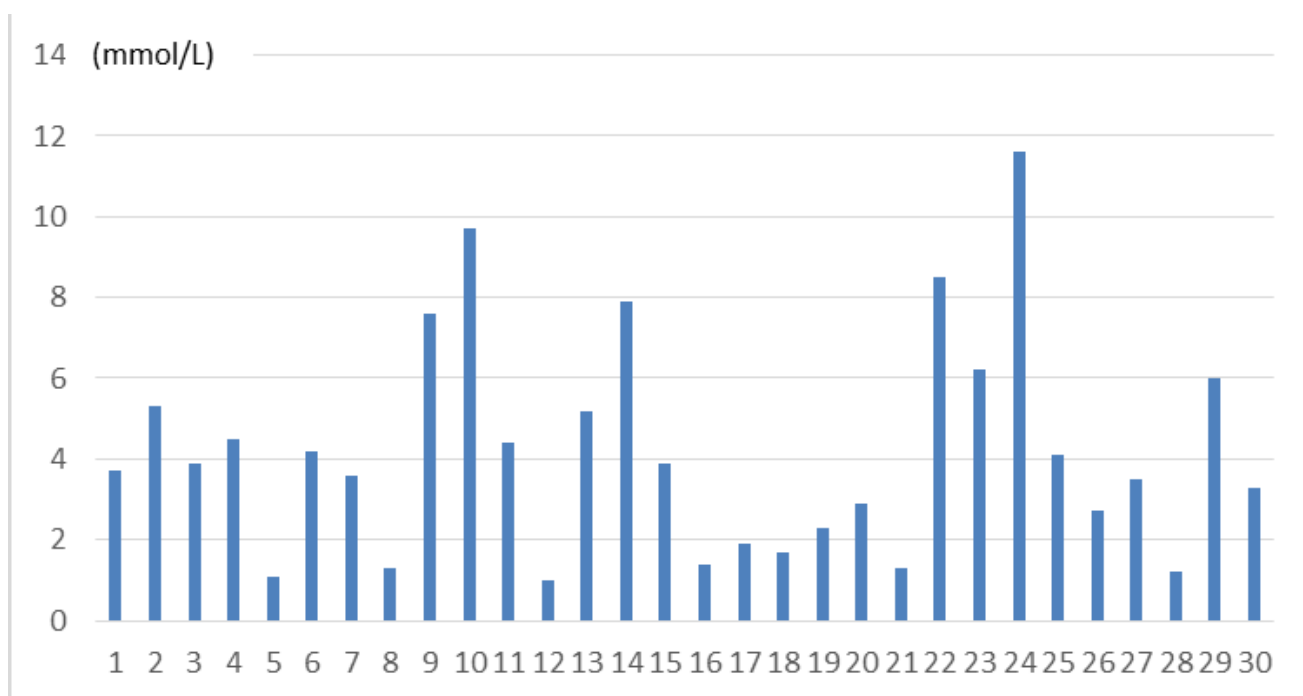
Средната продължителност на операцията в групата е 308 минути (SD +/- 47), средна продължителност на кардиопулмонален байпас (КПБ) - 116 минути (SD +/- 36), средно клампажно време 58 (SD +/- 25). Двама пациенти имат продължителност на КПБ над 180 минути и при 11 души клампажното време е над 60 минути. Средният кумулативен интраоперативен баланс на течности е +1080 мл (SD +/- 779).

Всички без един пациенти имат продължителна инфузия на допамин със средна доза 8.9 мкг/кг/мин (SD +/- 2.7). От 29те пациенти 13 имат и норадреналин в продължителна инфузия в средна доза 0.11 мкг/кг/мин (SD +/- 0.08). Петима пациенти имат адреналин в продължителна инфузия със средна доза 0.11 мкг/кг/мин (SD +/- 0.12). Добутамин имат петима пациенти в средна доза 5.1 мкг/кг/мин (SD +/- 1.5). При трима пациенти е назначена инфузия с левосимендан в доза един флакон за 24 часа.

Катехоламиновият индекс на групата възлиза на 16.29 (mean), 13.3 (median), 9.8 (mode), SD +/- 16.3.

Средната стойност на серумния лактат на пациентите е 4.2 mmol/L (SD +/- 2.7). Ниво на лактат над 3 mmol/L се наблюдава при 19 души (63%) (Фиг. 14).

Нивото на сатурация на кислорода в кръв от централния венозен път (ScvO2) е 57.3% (SD +/- 11.9). При десет пациенти се наблюдава ScvO2 под 50%.

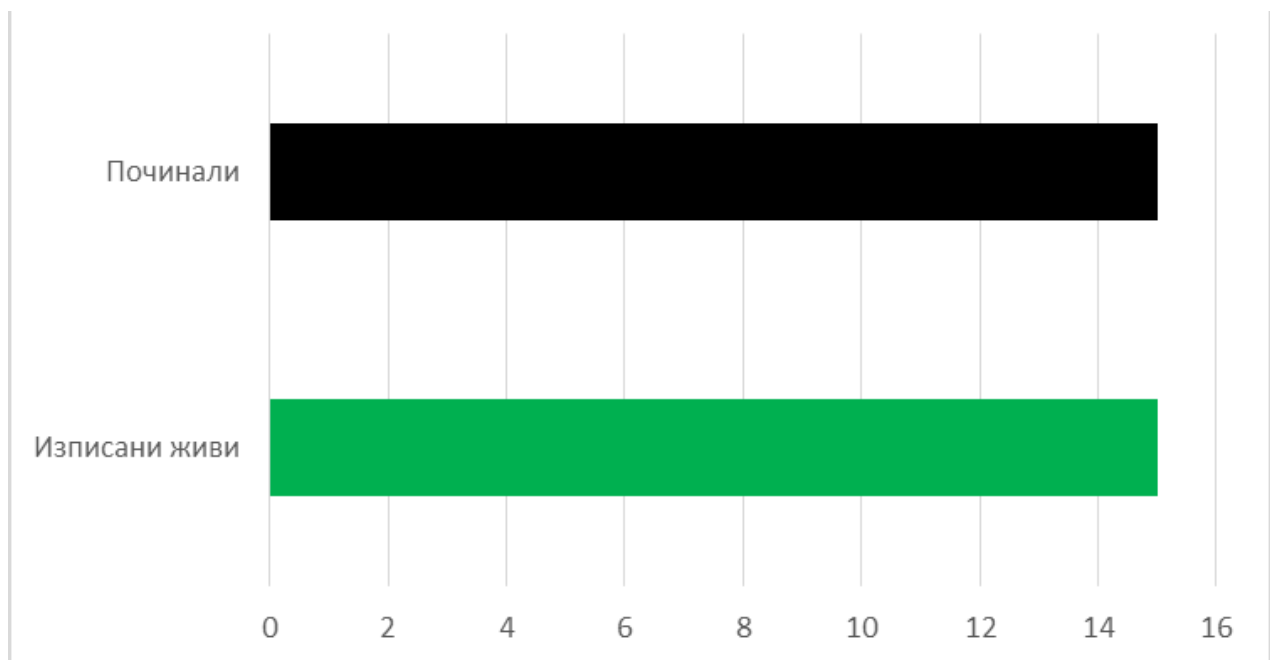


Фиг. 14 Ниво на серумен лактат

Парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв е над 80 mmHg при всички изследвани пациенти, средна стойност 141 mmHg (SD +/- 38). Отношението PaO2/FiO2 е между 200 и 300 при 10 пациенти и между 100 и 200 при 20 пациенти, при никой от изследваните не се наблюдава отношение под 100.

Всички пациенти имат ритмична сърдечна дейност. Шест от тях са в синусов ритъм, 24 са пейсирани с временен електрокардиостимулатор в режим DDD/D00 или AAI/A00.

По време на пролежаването починаха 15 души и бяха изписани 15 души, като така измерената смъртност възлезе на 50% (Фиг. 15).



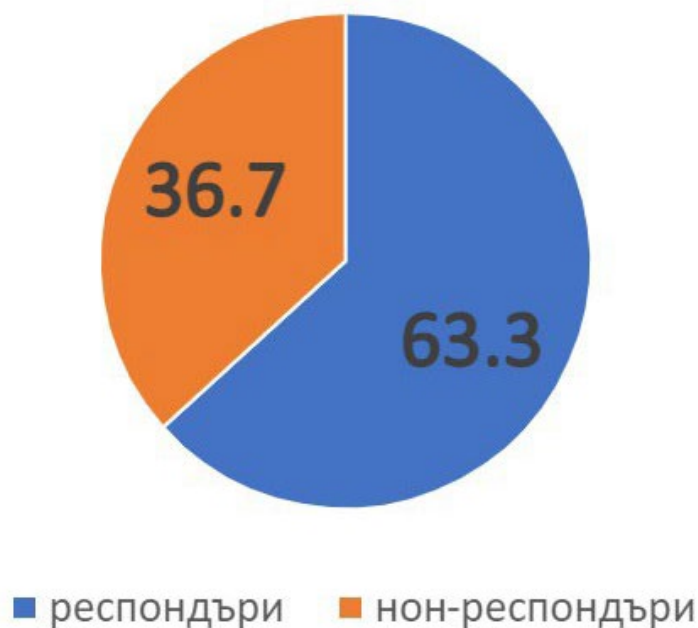
Фиг. 15 Преживяемост в рамките на хоспитализацията

Резултати от статистически анализ на данните

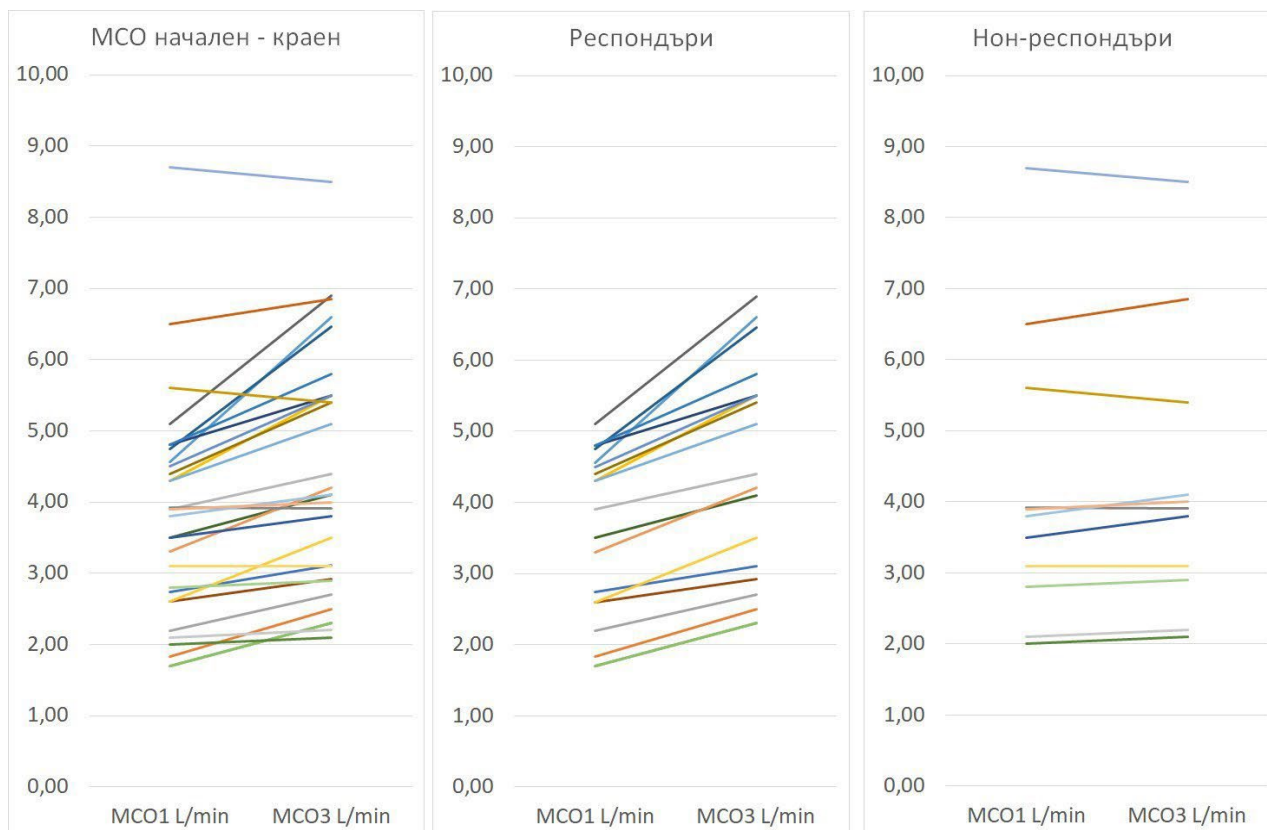
Честота на позитивен отговор на ОЗТ

За определяне на респондъри и нон-респондъри $МСО_1$ и $МСО_3$ стойностите бяха тествани за нормалност посредством теста на Jarque-Bera, според който разпределението и на двата сета данни е нормално ($p=0.80$ и 0.99 респективно при нулева хипотеза “разпределението на данните не е нормално”). Двата данни бяха тествани за разлики в средната стойност чрез Student’s t-test. Резултатът показва, че двата данни се различават статистически значимо ($P(T<=t)$ two-tail $2.22123E-06$ при нулева хипотеза “двата данни се различават”).

От изследваната група пациенти 19 души (63%) бяха определени като респондъри след обемен тест с общо 6 мл/кг гелафузин ($\Delta МСО_2$ поне 10%). 11 души (37%) показаха по-малко повишение на $МСО$ и бяха идентифицирани като нон-респондъри (отношение Респ. /нон-Респ. 1.73) (фиг.16)



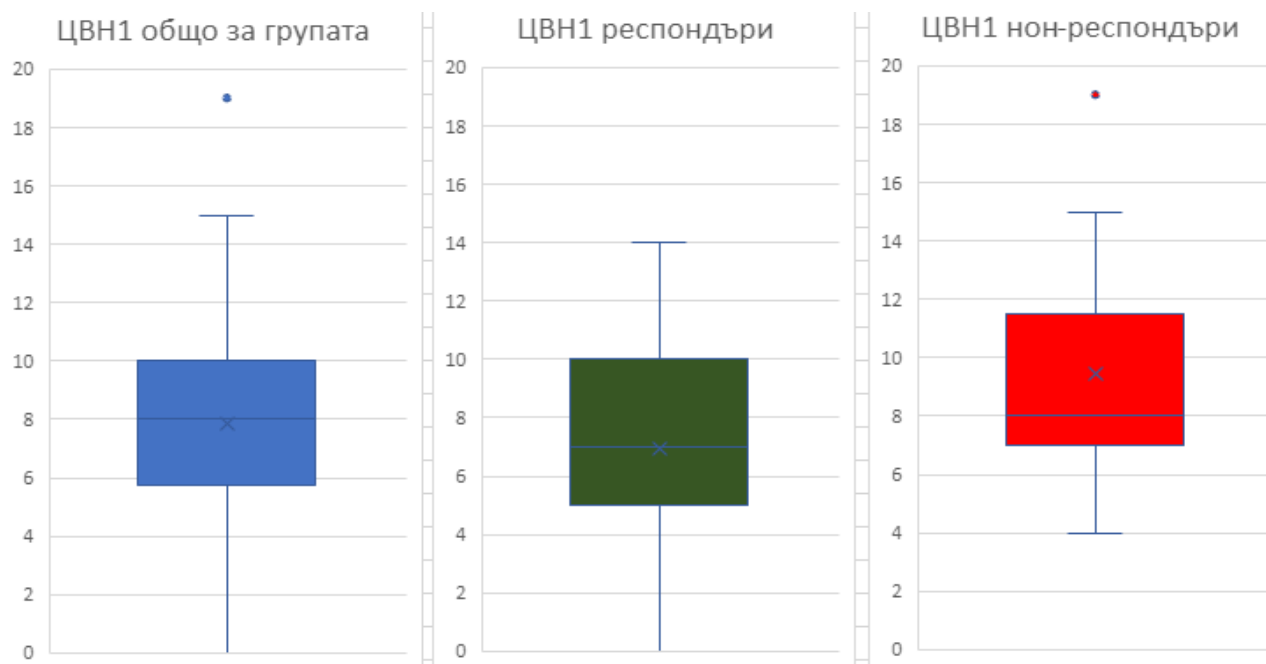
Фиг.16 Честота на позитивен отговор на ОЗТ



Фиг. 17 Стойности на MCO в началото и края на обемен тест с гелафузин 6 мл/кг

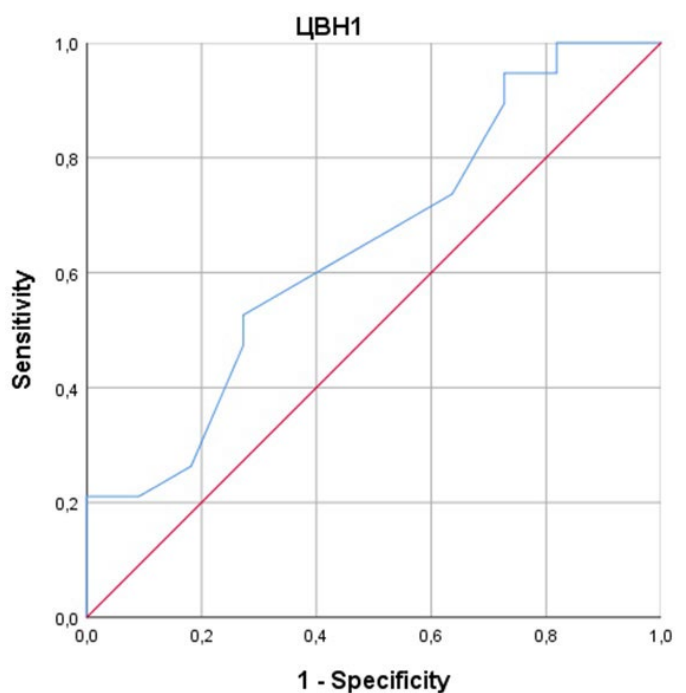
Предиктивна стойност на ЦВН₁

Стойностите на ЦВН₁ при респондъри и нон-респондъри бяха сравнени чрез unpaired t-test for unequal variance, резултатът от който показва, че няма статистически значима разлика между средните стойности за двете групи. Средните стойности (means) за двете групи са 6.9 (SD +/- 3.3) и 9.5 (SD +/- 4.5) съответно за респондъри и нон-респондъри.



Фиг. 18 Стойности на ЦВН₁ общо за групата, при респондъри и не-респондъри

Предиктивната стойност на ЦВН₁ бе оценена посредством анализ на ROC крива, построена чрез бинарно означаване на отговора на обемен тест и изходната стойност на ЦВН при пациентите от изследваната група. Така получената ROC крива е представена на Фиг. 19.



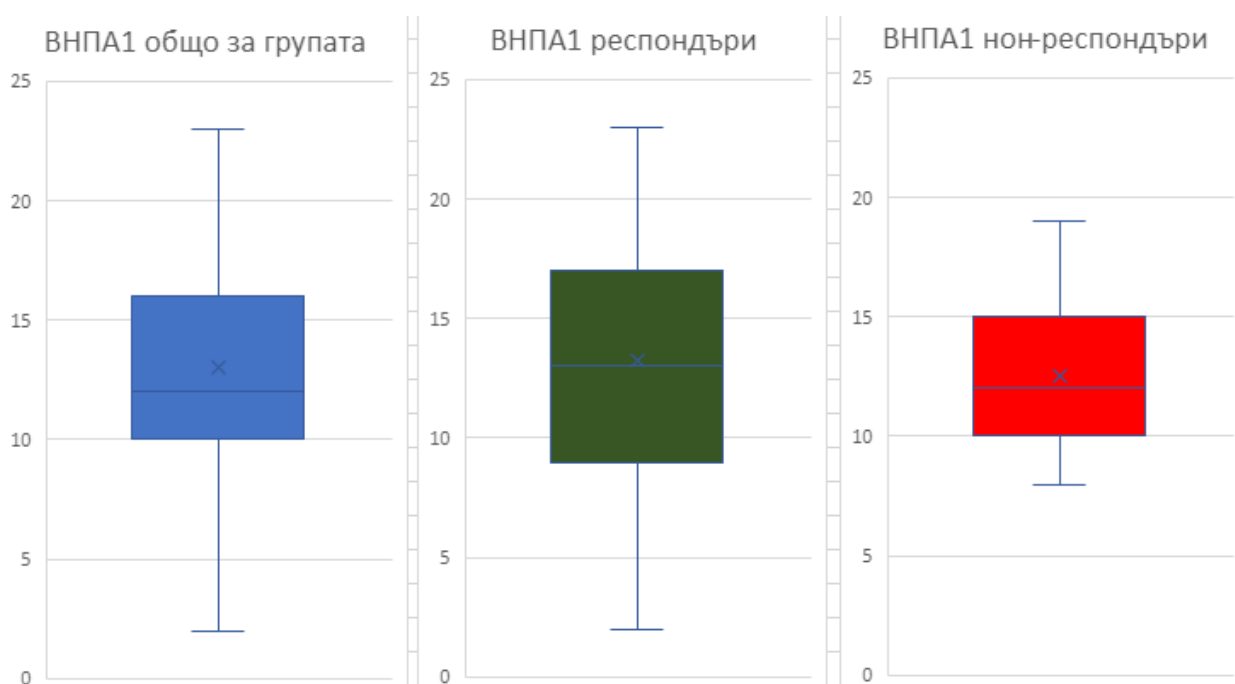
Фиг. 19 ROC крива за ЦВН₁ и отговора на обемен тест

Получената стойност на AUC ROC 0.65 показва ниска предиктивна стойност на показателя ЦВН за отговора на ОЗТ. Нещо повече, стойността на $p=0.19$ не позволява отхвърляне на нулевата хипотеза, че $AUC\ ROC = 0.5$. Не може да се определи прагова стойност на ЦВН за диференциране на респондъри и нон-респондъри.

Предиктивна стойност на ВНПА1

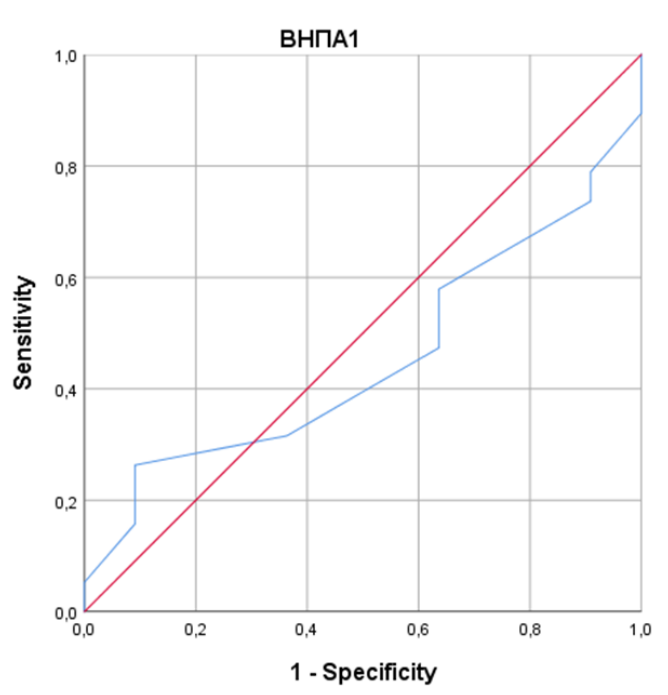
Стойностите на ВНПА₁ при респондъри и нон-респондъри бяха сравнени чрез unpaired t-test for unequal variance, резултатът от който показва, че няма статистически значима разлика между средните стойности за двете групи. Средните стойности (means) за двете групи са 13.3 (SD +/- 5.1) и 12.5 (SD +/- 3.3) съответно за респондъри и нон-респондъри.

Получената стойност на AUC ROC 0.45 показва ниска предиктивна стойност на показателя ВНПА за отговора на ОЗТ, а стойността на $p=0.67$ не позволява отхвърляне на нулевата хипотеза, че $AUC\ ROC = 0.5$. Не може да се определи прагова стойност на ВНПА за диференциране на респондъри и нон-респондъри.



Фиг. 20 Стойности на ВНПА₁ общо за групата, при респондъри и нон-респондъри

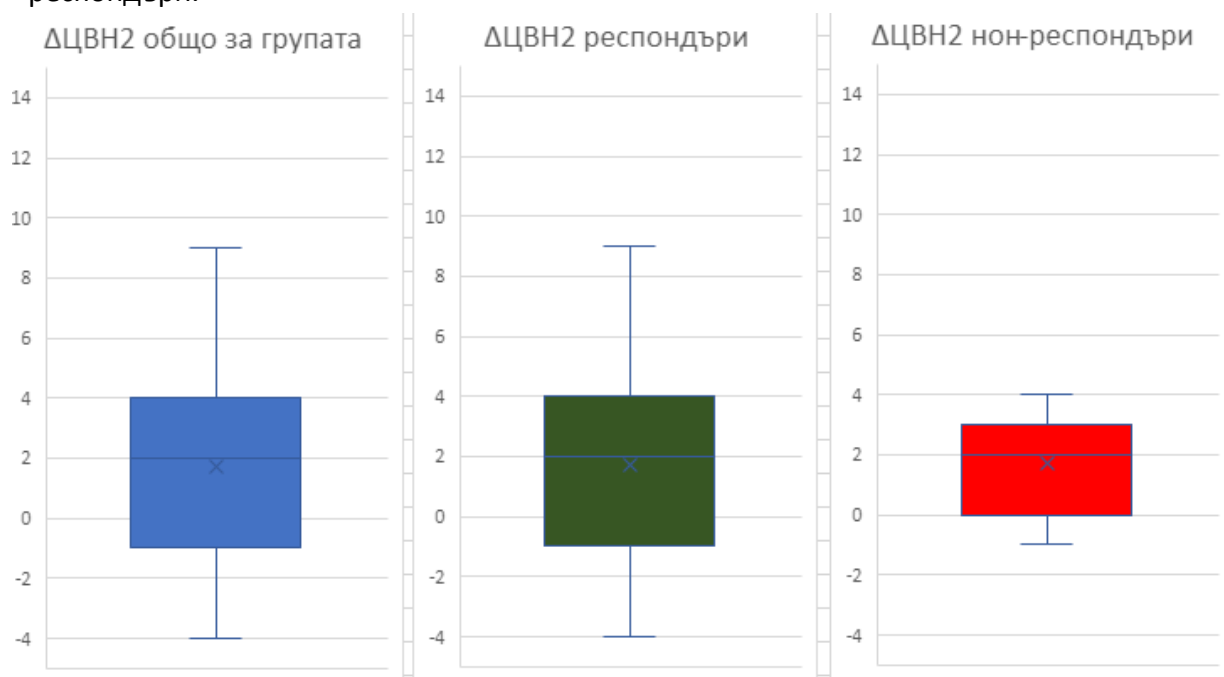
ВНПА₁ беше тествано като предиктор на отговора на ОЗТ аналогично на ЦВН₁



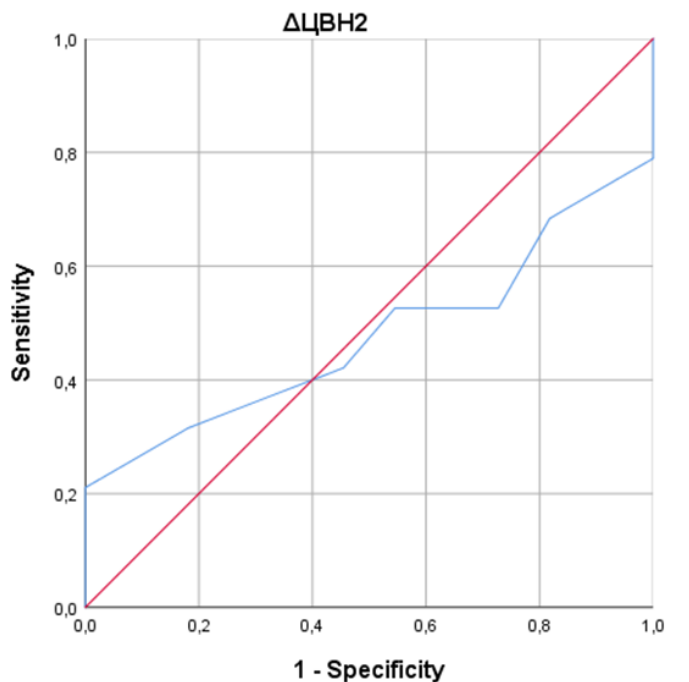
Фиг. 21 ROC крива за ВНПА₁ и отговора на обемен тест

Предиктивна стойност на Δ ЦВН₂

Стойностите на Δ ЦВН₂ при респондъри и нон-респондъри бяха сравнени чрез unpaired t-test for unequal variance, резултатът от който показва, че няма статистически значима разлика между средните стойности за двете групи. Средните стойности (means) за двете групи са 1.7 (SD +/- 3.8) и 1.7 (SD +/- 1.9) съответно за респондъри и нон-респондъри.



Фиг. 22 Стойности на Δ ЦВН₂ общо за групата, при респондъри и нон-респондъри



Фиг. 23 ROC крива за ΔCBH_2 и отговора на обемен тест

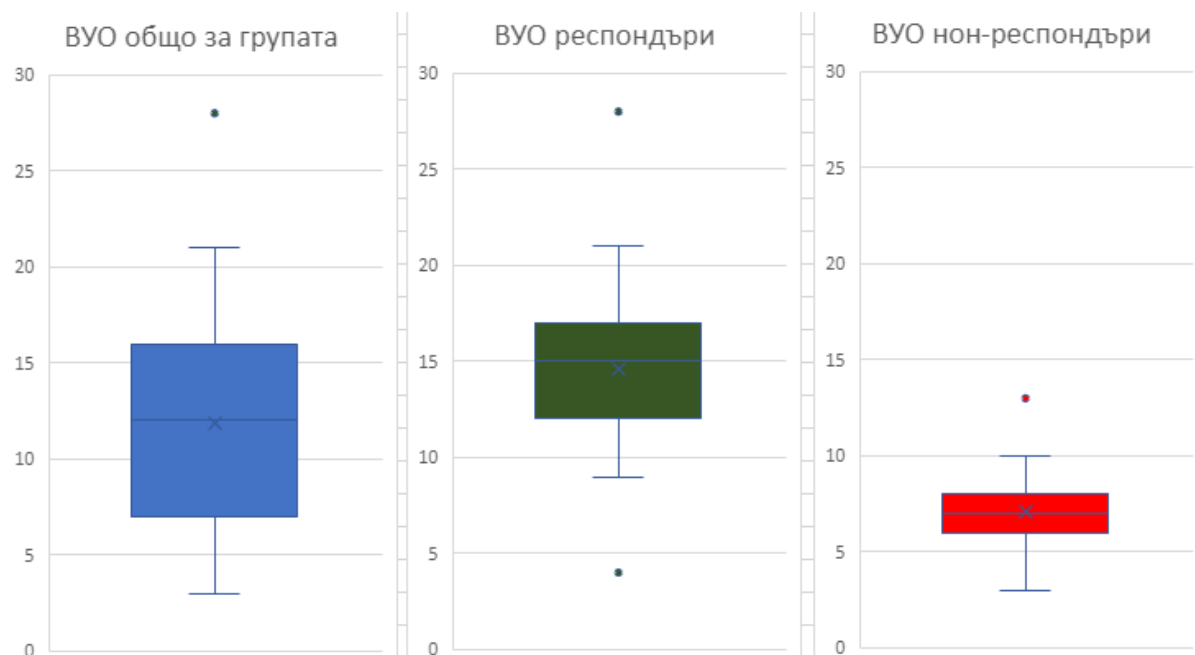
Предиктивната стойност на ΔCBH_2 бе оценена посредством анализ на ROC крива, построена чрез бинарно означаване на отговора на обемен тест и изходната стойност на ΔCBH_2 при пациентите от изследваната група. Така получената ROC крива е представена на Фиг. 23

Получената стойност на AUC ROC 0.48 показва ниска предиктивна стойност на показателя ΔCBH_2 за отговора на ОЗТ, а стойността на $p=0.83$ не позволява отхвърляне на нулевата хипотеза, че AUC ROC = 0.5. Не може да се определи прагова стойност на ΔCBH_2 за диференциране на респондъри и нон-респондъри.

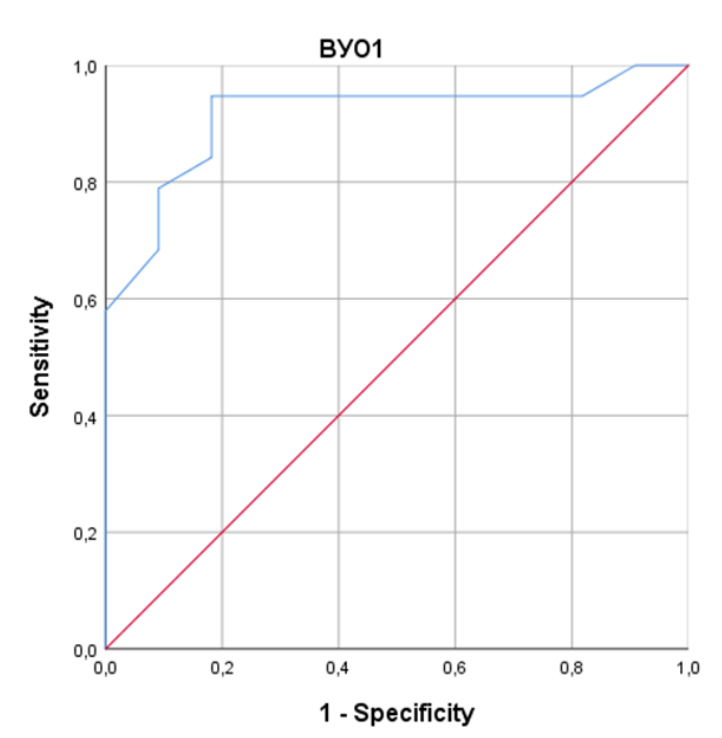
6.4.5 Предиктивна стойност на ВУО

Стойностите на ВУО при респондъри и нон-респондъри бяха сравнени чрез unpaired t-test for unequal variances, според който средните стойности на двете групи имат статистически значима разлика.

Средните стойности (means) на ВУО за респондъри и нон-респондъри са както следва: 14.6% (SD +/- 5.1) и 7.1% (SD +/- 2.7) (Фиг. 24)



Фиг. 24 Стойности на ВУО общо за групата, при респондъри и не-респондъри



Фиг. 25 ROC крива за ВУО₁ и отговора на ОЗТ

Предиктивната стойност на ВУО бе оценена посредством анализ на ROC крива, построена чрез бинарно означаване на отговора на обемен тест и изходната стойност на ВУО при пациентите от изследваната група. Така получената ROC крива е представена на Фиг. 25

Така получената стойност на AUC ROC 0.91 показва висока предиктивна стойност

на ВУО за отговора на ОЗТ. При получената стойност на $p < 0.05$ може да се твърди, че AUC ROC се различава от 0.5 статистически значимо.

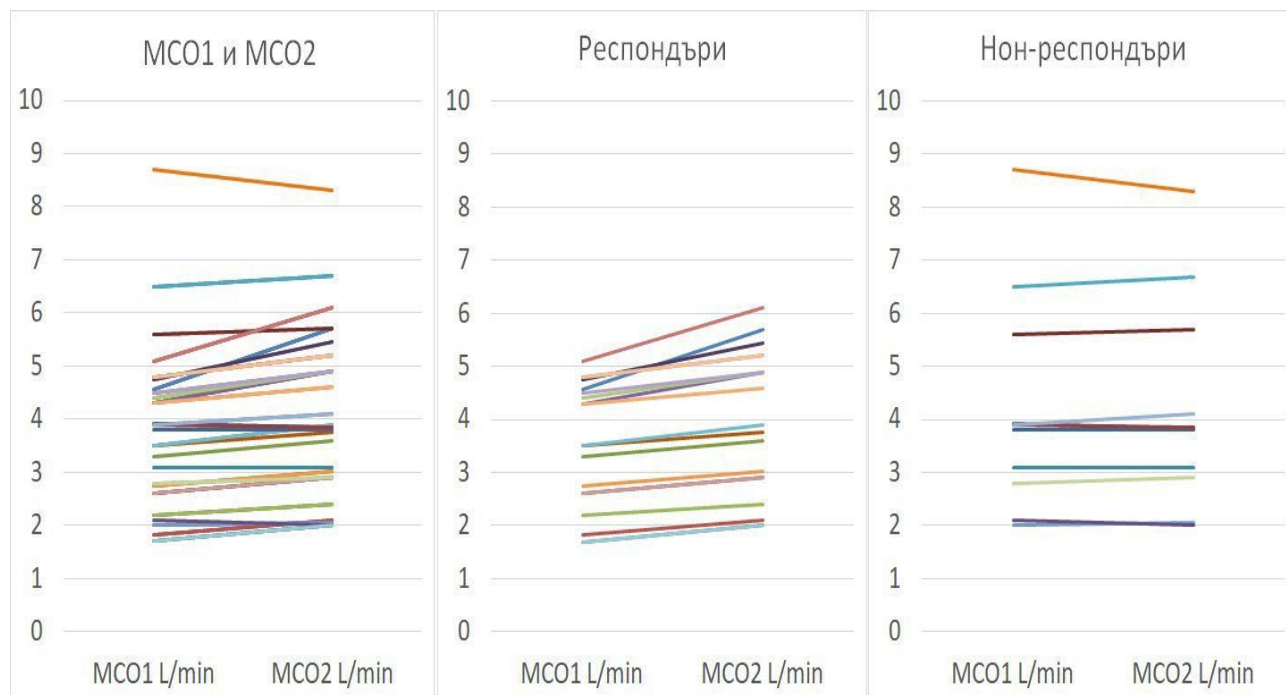
Чрез метода на максимален сбор от сензитивност и специфичност - 1 (Индекс на Youden) бе определена оптимална прагова стойност на ВУО от 8.5% (сензитивност: 95% , специфичност: 82%). Следователно при пациенти с ВУО поне 8.5% има висока вероятност за позитивен отговор на ОЗТ.

Предиктивна стойност на мини-обемен тест

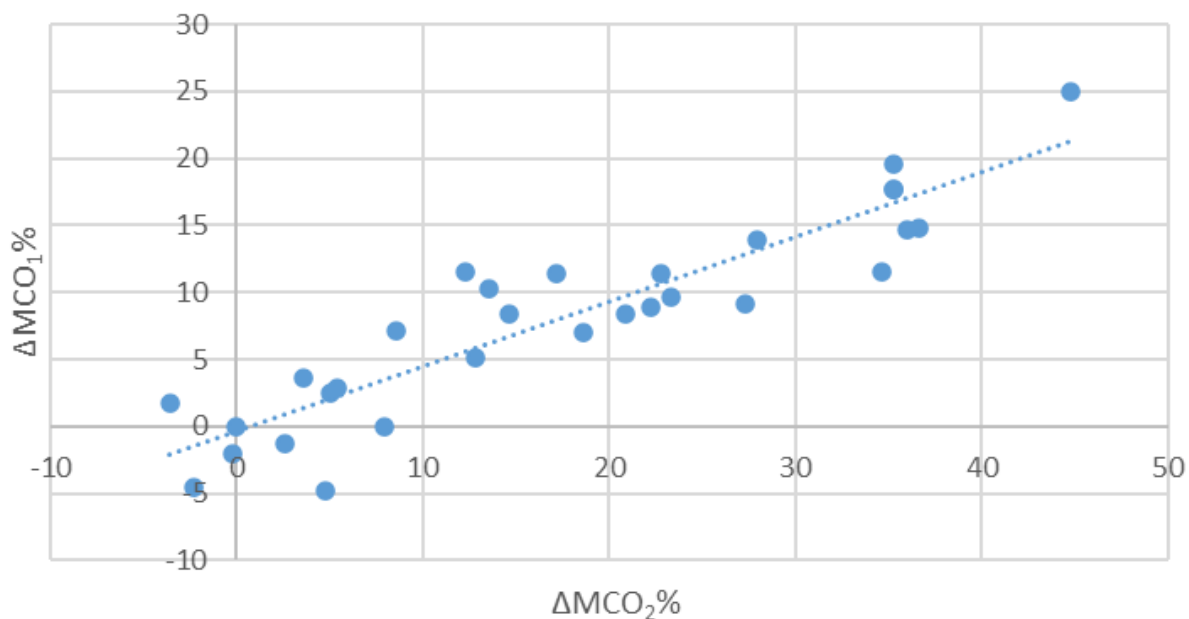
При анализа на данните след мини обемен тест се приложи тест за нормалност на Jarque-Bera на стойностите на $МСО_2$, който показва нормално разпределение на данните.

Приложи се student's t-test за доказване на разлика в стойностите на $МСО_1$ и $МСО_2$ за изследваната популация. Резултатите показаха наличие на статистически значима разлика в средните стойности за двата параметъра. Фиг. 26 показва стойностите на $МСО$ преди и след мини обемния тест.

Анализ на корелацията между $\Delta МСО_1$ и $\Delta МСО_2$ показва корелационен коефициент (r) 0.91. Графично корелацията между двете величини е представена на Фиг. 27.

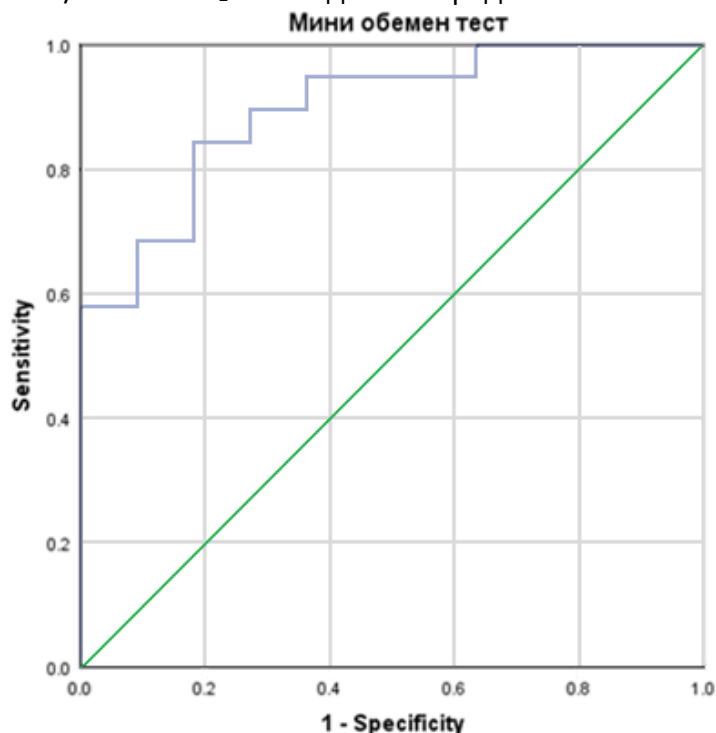


Фиг. 26 $МСО$ преди и след мини обемен тест



Фиг. 27 Корелация на разликата в стойностите на ΔMCO_1 и ΔMCO_2

Построи се ROC крива на базата на бинарен отговор на обемен тест с болус от 6 мл/кг и ΔMCO_1 . Последната е представена на Фиг. 28.



Фиг. 28 ROC крива на отговора на мини обемен тест и отговора на 6 мл/кг ОЗТ

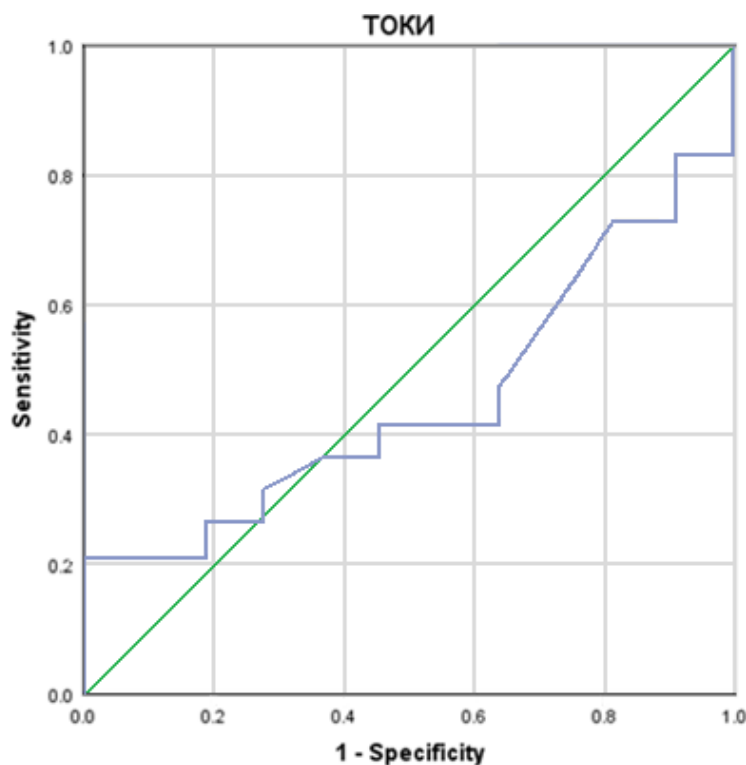
Така получената стойност на AUC ROC 0.90 показва висока предиктивна стойност на мини обемен тест за отговора на ОЗТ. При получената стойност $p < 0.05$ може да се твърди, че AUC ROC се различава от 0.5 статистически значимо.

Чрез метода на максимален сбор от сензитивност и специфичност - 1 (Индекс на Youden) бе определена оптимална прагова стойност за повишение на MCO след мини обемен тест от 7.7% (сензитивност: 84%, специфичност: 82%). Следователно при пациенти с повишение на MCO поне 7.7% след мини обемен тест има висока вероятност за позитивен отговор на ОЗТ.

Предиктивна стойност на ТОКИ

Стойностите на Δ MCO-Vigileo при респондъри и нон-респондъри бяха сравнени чрез unpaired t-test for unequal variance, резултатът от който показва, че няма статистически значима разлика между средните стойности за двете групи. Средните стойности (means) за двете групи са 2.41 (SD +/- 6.95) и 3.10 (SD +/- 4.15) съответно за респондъри и нон-респондъри.

ROC кривата за ТОКИ беше построена на базата на промяна в стойностите на MCO измерен посредством монитор Vigileo преди и след края на 15 секундна оклузия в края на издишването (Фиг. 29).



Фиг. 29 ROC крива на отговора на ТОКИ и отговора на ОЗТ

Получената AUC ROC 0.46 показва ниска предиктивна стойност на ТОКИ за отговора на ОЗТ. Стойността на $p=0.70$ не позволява отхвърляне на нулевата хипотеза, че AUC ROC е 0.5. Не може да се определи прагова стойност на Δ MCO Vigileo.

Анализ на получените ROC криви

Построените въз основа на експерименталните данни от проучването ROC криви бяха интерпретирани по показатели. На първо място беше взета под внимание стойността на “asymptotic significance” “p”. Стойност на “p” по-малка от 0.05 бе преценена като необходима за отхвърляне на нулевата хипотеза, H_0 : “площта под кривата не се различава статистически значимо от 0.5” (хвърляне на монета). От получените ROC криви само две показаха $p < 0.05$ - ROC кривите за ВУО и мини обемен тест.

На второ място бе взета под внимание площта под кривата AUC ROC. За ВУО и мини обемен тест тази стойност показва много добра предиктивна стойност (респективно 0.91 и 0.90). При останалите предиктори AUC ROC беше значително по-малка. AUC ROC за ЦВН₁, ВНПА₁, ΔЦВН₂, ТОКИ показва ниска предиктивна стойност на изследвания параметър/тест. При тези показатели не може да се идентифицира прагова стойност на показателя предиктор.

Определяне на най-добър предиктор на отговорана ОЗТ при пациенти с ИАБП след сърдечна хирургия

Двата метода с много добра предиктивна стойност според получените резултати са ВУО и мини обемен тест. Те имат много близка площ под ROC кривата - 0.91 (95% CI 0.81 - 1.00) и 0.90 (95% CI 0.78 - 1.00) съответно.

Бинарните стойности на тестовете ВУО и мини обемен тест за съответните определени прагове за двата теста бяха подложени на сравнение чрез Student's t-test, който показва липса на статистически значима разлика за средните стойности. Същото показва и сравнение по стойности “true positive” и “true negative”. Това обоснова заключението, че липсва статистически значима разлика между предиктивните стойности на двата теста за предвиждане отговора на ОЗТ, въпреки експериментално определената малко по-висока стойност на AUC ROC за ВУО.

Сравнение на праговете стойности за ВУО и мини обемен тест показва еднаква специфичност, но по-висока сензитивност за ВУО (0.95 и 0.84 респективно). Поради тази причина се определи, че при праг от 8.5 за ВУО и 7.7% за повишение на МСО при мини обемен тест ВУО има по-добра предиктивна стойност.

Глава 5 - Дискусия

Предложеното проучване анализира предиктори на отговора на ОЗТ от всички основни групи при пациенти с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия – статични, динамични показатели и функционални тестове. Нашите резултати показват ниска предиктивна стойност на статичните хемодинамични показатели и висока предиктивна стойност на динамичните показатели и функционални тестове. Тези данни потвърждават резултати от проучвания, цитирани в литературния обзор, които са проведени при други групи пациенти и в друг клиничен контекст. Изключение правят получените данни за ТОКИ, за които предиктивната стойност за отговора на ОЗТ е измерена като ниска, вероятно поради методологични недостатъци на експерименталния протокол.

При сравнение на резултатите от проучването с наличната литература трябва да се има предвид, че в литературния обзор, освен че няма данни за предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП, липсват проучвания при пациенти в такова тежко състояние, в каквото са изследваните в настоящото проучване пациенти. С особена тежест това важи за проучванията в полето на кардиохирургия, които почти без изключение са проведени при планови нискорискови операции, предимно коронарна хирургия. Пациентите при тези проучвания не са в състояние на циркулаторен шок.

Обсъждане на материали и методи

Периодът за събиране на експериментални данни е определен с оглед на сравнително ниската честота на поставяне на ИАБП в болницата база на проучването, която в предишни периоди възлиза на между 5 и 10%. От друга страна се взе предвид минималния определен брой участници в проучването – тридесет души. От общия средногодишен брой операции с ЕКК в УМБАЛ „Света Екатерина“ се изчисли, че за приблизително година биха се събрали необходимият брой случаи.

Критериите за включване са внимателно прецизирани с цел спазване на изискванията за максимална предиктивна стойност на предикторите на отговора на ОЗТ и в частност, на най-„капризния“ от тях – ВУО. При преглед на ключови проучвания по темата се избраха изложените в раздел „Материали и методи“ критерии.

Условието за затворен гръден кош продиктува редица методологични съображения - измерванията не могат да бъдат извършени преди затваряне на гръдния кош. Понеже определеният алгоритъм на измервания и интервенции бе оценен на продължителност около половин час, се прецени, че не е рационално да се извършва интраоперативно. Това би означавало в края на операцията след фиксиране на стернума да се забави извеждане на болния от операционна за да се правят измервания. По този начин се стигна до извода, че най-подходящото време за извършване на

експерименталната част е след превеждане в реанимация, в периода от няколко часа, през които се поддържа седация.

Седация бе необходима за да се спази друг важен критерий за валидност на ВУО – контролирана механична вентилация с липса на спонтанна дихателна активност. За оптимална предиктивна стойност на ВУО дихателният обем е необходимо да бъде един и същ при отделни вдишвания, по този начин се контролира за еднаквост на микроболусите кръвен обем към лява камера, индуцирани от раздуване на белите дробове в резултат на кардиопулмоналните хемодинамични взаимоотношения. Това е причина ВУО да не се използва при пациенти на спонтанно дишане, където дихателният обем неимоверно варира между дихателните цикли.

Още едно условие се прецени като критично за валидност на показателя ВУО – правилен сърдечен ритъм. При наличие на различни интервали време между сърдечните съкращения ударният обем се повлиява и това не позволява да се предвиди отговорът на ОЗТ чрез динамични хемодинамични показатели. Най-честото ритъмнопроводно нарушение в периоперативния период при сърдечна хирургия е предсърдно мъждене. В практиката, дори при хронично предсърдно мъждене, след излизане от ЕКК и възстановяване на сърдечна дейност, много често се постига правилен сърдечен ритъм – синусов или с водач в предсърдията, който се запазва няколко часа до дни след операцията. Това е причината да няма пациенти с предсърдно мъждене, които да са изключени от проучването.

Друга причина, благоприятстваща набирането на пациенти е, че болните след ЕКК имат имплантирани интраоперативно електроди за временна електрокардиостимулация. Това позволява при неправилен сърдечен ритъм да се пейсира с едно- или двукухинна стимулация над собствената честота. Това не се наложи действително, понеже по протокол пациентите след сърдечна хирургия в базата на проучването се пейсират с 90-100 удара в минута в ранния следоперативен период. Така при всички разгледани пациенти се установи ритмична сърдечна дейност.

Към критериите за включване бе преценено да се добави и състояние на циркулаторен шок с критерии за тъканна хипоперфузия, като повишено ниво на серумен лактат или ниска смесена венозна сатурация, нисък сърдечен индекс, или ниско средно перфузионно или систолно артериално налягане. Причината за това е състоянието на циркулаторен шок да послужи като основание за приложение на ОЗТ, а не просто да се инфузира обем индискриминативно. Междувпрочем това може да се изтъкне като недостатък на повечето проучвания върху отговора на ОЗТ от литературния обзор – при тях се инфузира ОЗТ при пациенти, които нямат индикации за това.

При набирането на пациенти се попадна на такъв, отговарящ на определените критерии за включване, но освен ИАБП интраоперативно беше имплантирана и система за вено-артериална екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО). Понеже сърцето ефективно бива байпасирано от ЕКМО се прецени такива пациенти да бъдат изключвани от проучването. В хода на събиране на данни бяха идентифицирани четирима такива пациенти.

Друг критерий за изключване – високостепенна трикуспидална регургитация - бе зададен с оглед получаване на меродавна стойност при измерване на МСО с пулмонална термодилуция. Поради естеството на техниката МСО измерен при високостепенна трикуспидална регургитация е фалшиво повишен заради удължаване на времето за преминаване на термалния индикатор, инжектиран за измерването през проксималния лумен на Сван-Ганц катетъра. Някои от включените в проучването пациенти бяха с високостепенна трикуспидална регургитация предоперативно, но тя бе коригирана в хода на оперативната интервенция. Поради това при никой от включените пациенти не се наблюдава високостепенна трикуспидална регургитация при контролното ехокардиографско изследване в първите часове след операцията.

Използваният алгоритъм на измервания и интервенции се прецизира с внимание, така че да бъдат спазени условията за добра предиктивна стойност на изследваните предиктори. Много от авторите на проучвания в литературния обзор извършват експериментални измервания по подобен начин с цел утилизирани на множество предиктори при една и съща изследвана група и сравнение на предиктивна стойност [47, 84, 95, 126, 135, 140].

Прецени се, че за предпочитане е да се избегне тестване на различни групи пациенти, които биха се различавали по своите характеристики. Вместо това се използва една група, при която се извършват начални измервания на хемодинамични величини, подложена е на интервенции в ред, в който не се пречи на валидността на изследваните предиктори, след което се измерват същите величини, които и в началото, за да се установи хемодинамичният ефект от прилагане на ОЗТ.

Алгоритъмът на измервания и интервенции най-обобщено изглежда така:

1. Отчитане на начални стойности на хемодинамични показатели – ЦВН, ВНПА, ВУО, МСО.
2. Извършване на ТОКИ.
3. Извършване на мини обемен тест.
4. Извършване на обемен тест.
5. Отчитане на финални стойности на хемодинамични показатели.

Относно извършването на ТОКИ в съображение влязоха някои теоретични допускания. При прилагане на оклузия в края на издишването на пациент на механична вентилация средното вътрегрудно налягане намалява, което причинява увеличение на венозното връщане. Така се индуцира своеобразен болус от собствен кръвен обем към сърцето и при измерване на МСО преди и след оклузията може да се оцени циркулаторният отговор на обем. Оклузията в края на издишването е кратковременна по обясними причини. При пациент в критично състояние бързо може да настъпи хиперкарбия, хипоксемия и асоциирано с това повишение на белодробния съдов тонус с опасност от хемодинамична декомпенсация.

Бързопреходен е и хемодинамичният отговор на ТОКИ. За да се засече очакваното повишение на МСО при ТОКИ се изисква методика за измерване на МСО в реално време. Използваният за оценка на отговора на ОЗТ метод с термодилуция трае по описаната методика няколко минути. Очакваната продължителност на промяна в МСО след ТОКИ е няколко секунди. По тази причина се реши, че не може да се разчита на термодилуция при ТОКИ. Прецени се, че тази бързопреходна промяна в МСО може да бъде отчетена чрез МСО, измерен в реално време по метода на анализ на артериалния пулсов контур. Системата Vigileo предлага такъв показател, наречен за целите на проучването МСО_{Vigileo}. За отбелязване е, че това е некалибрирана към измерен чрез термодилуция МСО стойност.

Мини обемен тест се извърши с 2 мл/кг ОЗТ, инфузирана за 5 минути. Проучванията за мини обемен тест се бележат от значима хетерогенност в методиката за провеждане. Определеният обем се избра с цел да бъде влято значимо количество ОЗТ, освен това 2 мл/кг е сравнително често срещана доза при други проучвания в областта. Времетраенето на интервенцията се продиктува от необходимостта за мониторинг на хемодинамичния отговор с цел безопасност на пациентите и навременно прекратяване на инфузията при остро настъпила хемодинамична декомпенсация. При провеждане на експерименталната част на проучването нямаше такива регистрирани случаи.

Обемен тест се извърши с 4 мл/кг ОЗТ, инфузиран за 10 минути. Същите съображения като при мини обемен тест бяха взети под внимание. Дозата се определи на база на кумулативен обем ОЗТ от 6 мл/кг, който се прецени като достатъчен и сравним с други проучвания в областта. Основна грижа при провеждане на експерименталната част беше безопасно вливане на ОЗТ и стриктен мониторинг на избрани хемодинамични параметри.

Прилагането на ОЗТ при сърдечно оперирани пациенти трябва да е изключително внимателно. Това беше причината при експерименталния протокол да се мониторира стойности на ЦВН и на артериално налягане, с цел да се идентифицира рано хемодинамична декомпенсация. При настъпване на такава имаше готовност за стабилизиране на хемодинамиката чрез приложение на инотропни средства или вазодилататор по преценка.

Изчисление на ССС и ИССС се продиктува от нуждата за диагноза на вида циркулаторно нарушение. Изчисление на ПСС и ИПСС е нужно като критерий за тежкостепенна пулмонална хипертония, което би поставило под въпрос предиктивната стойност на ВУО.

Обсъждане на характеристики на изследваната популация

Изследваната популация пациенти представлява близо 4% от всички оперирани с ЕКК в периода на изследването. Този резултат е близък до научни данни от световната литература. В едно проучване честотата на имплантиране на ИАБП възлиза на 3.9% от пациентите, подложени на коронарна хирургия [223].

Пациентите от изследваната група попадат в дела на най-високорисковите при сърдечна хирургия. Високите стойности на ASA и Euroscore, наличието на регионални нарушения в кинетиката на лява камера, както и високият клас ХСН и ХБН за групата служат да се подчертае този факт. Нуждата от имплантиране на ИАБП допълнително показва постоперативния риск и най-вероятно може да обясни разликата между предвидената по ES и наблюдавана смъртност, респективно 22.8% и 50%. Необходимо е да се подчертае, че обичайно в клиниката, където е проведено проучването, се наблюдава по-ниска смъртност от предвидената с ES.

Преобладават пациенти с голяма по обем и сложност оперативна интервенция. При двама души операцията е едноклапна, при петима – два или три аортокоронарни байпаса. Останалите 23 души са подложени на операция с много голям обем и сложност. За сметка на това общата продължителност на ЕКК и клампажно време не са кореспондиращо високи за тежкото състояние на пациентите след операцията.

Всички изследани пациенти имат поне един признак на шоково състояние. Изследваната популация има високи стойности на серумен лактат (средна стойност 4.2 mmol/L), като две трети от изследваните пациенти имат стойност на серумния лактат над 3 mmol/L. Завишените стойности на лактат показват, че значителна част от пациентите са претърпяли период на тъкана хипоперфузия по време на сърдечната операция, а най-вероятно някои от тях се намират в състояние на персистираща тъканна хипоперфузия и в следоперативния период.

При по-голямата част от изследваните (73%) се наблюдават стойности на систолното артериално и на средното перфузионно налягане в норма. Стабилизирането на макроциркулацията се дължи на благоприятното влияние на имплантираната интраоперативно ИАБП. Дори при стабилизирана хемодинамика е видно, че при 60% от пациентите има ниска измерена стойност на сърдечен индекс.

При една трета от пациентите стойностите на ScvO₂ <50% , което също насочва към продължаваща тъканна хипоперфузия. Прави впечатление, че оксигенацията на артериална кръв е адекватна. Няма наличие на ниски стойности на парциално налягане на кислорода в артериална кръв, както и на ниско отношение PaO₂/FiO₂. Това има отношение към клиничната оценка на пациенти с ниска стойност на ScvO₂. Една възможна причина за ниска венозна сатурация е артериална хипоксемия, а при липса на такава – тъканна хипоперфузия. Следователно пациентите с ниска венозна сатурация са правилно преценени като такива в състояние на циркулаторен шок.

Освен на имплантираната ИАБП, стабилизираното хемодинамично състояние на пациентите се осъществява и на цената на високи стойности на катехоламинава инфузия. Средният катехоламинов индекс за изследваната група възлиза на 16, което е изключително висока стойност, равняваща се за сравнение на инфузия с допамин средно с 16 мкг/кг при всички пациенти.

При преглед на стойностите от базовия сет хемодинамични измервания прави впечатление, че само един пациент е с хипердинамичен тип циркулация, с нисък ИПСС

и висок СИ, характерни за дистрибутивен шок. Тринадесет пациенти имат хемодинамична констелация типична за кардиогенен шок с хиподебитен синдром, с висок ИПСС и значително понижен СИ $< 2 \text{ L/min/m}^2$. При останалите 16 души СИ е в норма, или леко понижен, със стойност между 2.2 и 2.0 L/min/m^2 , на фона на катехоламинава инфузия във високи дози. Следователно хемодинамичният профил е стабилизирал при малко над половината пациенти, при приблизително 40% има персистиращ нискодебитен синдром и само при един човек – хипердинамична хемодинамична констелация.

Тежкостепенна пулмонална хипертония, дефинирана като СрНПА $\geq 35 \text{ mmHg}$ или ПСС $\geq 6 \text{ Wood}$ единици (480 dyn/s/cm^5), респективно ИПСС $\geq 960 \text{ dyn/s/cm}^5/\text{m}^2$ не бе отчетена при нито един пациент от изследваната група. Няма пациенти с тежка трикуспидална регургитация, както и с екстремно високи стойности на ЦВН. Това може да има отношение към високата предиктивна стойност на ВУО, получена като резултат от проучването. При тежка деснокамерна дисфункция ВУО има занижена предиктивна стойност за отговора на ОЗТ. ВУО е показател, който изследва резерва от преднатоварване на лявата камера, но при десностранна сърдечна недостатъчност трябва да се интерпретира с особено внимание, понеже лява камера може действително да реагира на ОЗТ, но след обемен болус да не се получи очакваното повишение на МСО заради невъзможност на дясната камера да отговори на ОЗТ. Така при предикция на отговора на ОЗТ се покачва броят на фалшиво позитивни случаи.

Размерът на изследваната група ($n=30$) е сравним с водещи проучвания в областта. При 17 от 56 (30%) от проучванията в литературния обзор при некардиохирургични пациенти, изследваната група е по-малка от 30 души. Средният размер на групата при цитираните проучвания е 39 души. При 18 от 33 (55%) от проучванията при кардиохирургични пациенти, цитирани в литературния обзор, изследваната група е по-малка от 30 души. Средният брой пациенти при цитираните кардиохирургични проучвания е 36. На тази база може да се изтъкне, че изследваният брой пациенти при настоящото проучване е малък, но достатъчен.

Честота на позитивен отговор на ОЗТ

Честотата на позитивен отговор на ОЗТ бе измерена на 63%. Тази цифра кореспондира с наличните в литературата данни от други популации, които варират най-общо между 50% и 70% [108, 109]. Може да се заключи, че при липса на специализирано оборудване за хемодинамичен мониторинг, в нискоресурсна среда, при липса на обучен персонал и други пречки за предикцията отговора на ОЗТ, емпиричното приложение на обемен болус води до значимо повишение на МСО при 63% от пациентите с ИАБП.

Предиктивна стойност на ЦВН, ВНПА, Δ ЦВН

Предиктивната стойност на ЦВН е определена като ниска с AUC ROC 0.65 (95% CI 0.44-0.85) и висока стойност на "p" (0.19) за ROC кривата. Това показва, че не може да се отхвърли нулевата хипотеза "площта под кривата е равна на 0.5". Според получените резултати няма статистически значима разлика между употребата на ЦВН и хвърляне на ези-тура като предиктор на отговора на ОЗТ. Този резултат е в унисон с получените при други популации пациенти данни. Три големи метаанализа по темата представят AUC ROC за ЦВН близка до 0.5 (0.54, 0.56 и 0.56) [40, 32, 39]. И трите метаанализа включват проучвания с много голям общ брой пациенти. Не е установена статистически значима разлика в изходните стойности на ЦВН при респондъри и нон-респондъри.

При анализ на отговора на ОЗТ при пациенти с маргинални стойности на ЦВН е видно, че при стойности <4 mmHg (четирима пациенти) се наблюдава изключително само позитивен отговор на ОЗТ. От друга страна единственият пациент с ЦВН над 18 mmHg е нон-респондър. Тези данни служат за потвърждение на мнението, дадено в статията на DeBacker et al. [50], че може да се очаква позитивен отговор на ОЗТ при много ниски стойности на ЦВН и респективно негативен отговор при много високи стойности.

Средна стойност на ЦВН за изследваната група е 9 mmHg, без статистически значима разлика между респондъри и нон-респондъри. Тази междинна стойност на ЦВН служи за потвърждение на проучвания от литературния обзор, според които междинни стойности на ЦВН преобладават при пациенти на интензивно лечение, а те са неинформативни по отношение на отговора на ОЗТ.

Промени в изходната стойност на ЦВН след обемен тест се оказват ниско информативни за отговора на ОЗТ. Построената ROC крива с площ 0.48 (95% CI 0.27 - 0.68) е със стойност на "p" 0.83, следователно има 83% вероятност площта под кривата да е равна на 0.5. Подобен резултат по същество е представен и в проучване, цитирано в литературния обзор [12]. Прави впечатление, че при пациентите с голямо повишение на ЦВН след обемен тест (трима с Δ ЦВН₂ над 6 mmHg) се наблюдава позитивен отговор на ОЗТ с над 20% повишение на сърдечния дебит. Обратното не се наблюдава обаче при ниско Δ ЦВН₂.

Вклинено налягане в пулмоналната артерия, аналогично на ЦВН, има ROC крива с висока стойност на "p": 0.67. Измерената площ под кривата от 0.45 е близка до 0.56, докладвана от Keller et al. при кардиохирургични пациенти [68]. При много ниски стойности на ВНПА <3 mmHg (само при двама души) се наблюдава позитивен отговор на ОЗТ. Няма тенденция обаче за нисък отговор на ОЗТ при високите стойности над 18 mmHg.

ВНПА като статичен хемодинамичен показател и като сурогатен маркер за пълнещо налягане на лява камера има ниска предиктивна стойност за отговора на ОЗТ, доказана и при други популации пациенти, както свидетелстват данни от литературния обзор.

Предиктивна стойност на ТОКИ

Докато резултатите за статичните хемодинамични показатели имат потвърдителен характер на данните от множество клинични проучвания и метаанализи при други популации пациенти, получените при настоящото проучване данни за ТОКИ се различават от повечето публикации в областта. Изследванията, цитирани в литературния обзор имат за резултат средна AUC ROC (коригирана според броя на пациентите във всяко проучване) 0.88. От цитираните в литературния обзор 13 проучвания само три са негативни. Измерената при настоящото проучване AUC ROC от 0.46 с $p = 0.7$ е от най-ниските, които могат да бъдат намерени в научната литература. Тази сравнително ниска стойност може да бъде обяснена с методологични особености на измерванията.

Проучванията върху ТОКИ използват най-често измерване на MCO базирано на калибриран анализ на пулсовия контур или ехографски измерена разлика в скоростта на кръвотока на изходния тракт на лява камера. Измерването на MCO при настоящото проучване е направено чрез некалибриран анализ на артериалния пулсов контур. Няколко научни труда описват неточни стойности на MCO измерени с некалибриран анализ на пулсовия контур при пациенти с алтерации на съдовия тонус и високи дози катехоламина подкрепа [228, 229]. Възможно е измереният MCO с монитора Vigileo да не е бил верен. Друг недостатък на методологията е, че продължителността на експираторната оклузия е 15 секунди, докато интервалът за обновяване на стойността на системата Vigileo е 20 секунден [230, 231]. Обновената стойност е средна за изминалия интервал и не отразява моментната стойност на MCO в края на ТОКИ. Т.е. стойността на MCO, измерена веднага след края на ТОКИ рефлектира MCO и от преди началото на теста, както и в началото му, когато хемодинамичният ефект на експираторната оклузия не е изявен. Имайки предвид тези ограничения, може би по-подходящ метод за измерване на промени в MCO в рамките на ТОКИ е ехографско определяне на скоростта на кръвотока в изходния тракт на лява камера (LVOT VTI). MCO е равен на произведението от площта на изходния тракт на лява камера и LVOT VTI. Така се измерват разлики в УО на лява камера в реално време. Освен това има научни данни, че ехографското определяне на LVOT VTI има недостатъчна сензитивност за екзактно измерване на малките разлики във VTI, които има за резултат ТОКИ. Проучване на Jozwiak et al. показва, че трансторакална ехокардиография не може достоверно да засече промяна в LVOT VTI под 10% [232]. Алтернативно може да се използва система за езофагеален доплер. Други автори използват ехографски величини от доплерово изследване на кръвотока през големи артериални съдове, което също дава възможност за отчитане на разлики в реално време. Има значение, че ехографските методи имат по-малка точност в сравнение с метода на термодилуция.

Като добър метод за измерване на MCO по време на ТОКИ може да се изтъкне транспулмонална или пулмонална термодилуция с калибриран анализ на артериалния пулсов контур – което дава добра възможност за точно отчитане на разлики в MCO в реално време. Алтернативно, може да се използва еднократно впръскване на термален

индикатор вместо пет поредни, както е в протокола на настоящото проучване. Това от своя страна може да намали точността на измерване на МСО, но дава възможност за бързо измерване в рамките на 10-15 секунди.

Най-общо може да се каже, че поради значителната прецизност и таймингът за измерването на МСО, изискващи се за достоверно провеждане на ТОКИ, това е сравнително труден тест за клинична употреба.

Предиктивна стойност на ВУО

Измерената предиктивна стойност на ВУО е висока. Площ под ROC кривата от 0.91 (95% CI 0.81 - 1.00) с $p < 0.05$ е стойност, която клони към по-високите, измерени при други популации пациенти.

За сравнение Zhang et al. докладват AUC ROC 0.84 [89]. AUC ROC 0.90 е докладвана от Sanchez et al. при техния систематичен обзор и метаанализ на пациенти в интензивно отделение, въпреки, че техните пациенти са вентилирани с нисък дихателен обем [90]. Може да се дискутира, дали не бива да се очаква по-висока предиктивна стойност на ВУО при пациенти, вентилирани с конвенционален дихателен обем. При изследваните пациенти след кардиохирургия, поради присъщите им хемодинамични специфики и проблеми, има наличие на фактори, допринасящи за по-ниска предиктивна стойност на динамичните хемодинамични параметри в сравнение с пациенти в общата популация. Такива са висок катехоламинов индекс, шоково състояние, контрактилна слабост.

Изчисли се средната ROC AUC за проучванията извън сърдечната хирургия, включени в литературния обзор, коригирана според броя пациенти във всяко проучване. Получената стойност на AUC ROC възлезе на 0.78. При внимателен анализ се изключиха проучванията на Angappan et al. и Huang et al., про които пациентите са вентилирани с нисък дихателен обем. Повторно изчисление на разкри AUC ROC 0.85 за пациенти при несърдечна хирургия.

Проучванията в сърдечната хирургия имат за резултат AUC ROC между 0.76 [12] и 0.97 [109]. - median AUC ROC = 0.87.

Изчисли се средната ROC AUC за проучванията върху кардиохирургични пациенти, включени в литературния обзор, коригирана според броя пациенти във всяко проучване. Резултатът беше площ под кривата 0.90. Тази стойност е много близка до резултата от настоящото проучване. Това показва, че при поставяне на ИАБП на стендбай за една минута предиктивната стойност на ВУО е сравнима с тази при пациенти обект на сърдечна хирургия, при които не е имплантиран интрааортен контрапулсатор.

Различен е прагът на МСО, който се използва за разграничаване на респондъри и нон-респондъри. При едни студии той е 10%, при други 15%. Не може да се демонстрира ясна зависимост между установената от авторите площ под кривата за ВУО и използваната прагова стойност на МСО.

За целите на сравнителния анализ се построи и ROC крива за предиктивната стойност на ВУО₁ за повишение на МСО с поне 15% след обемен тест с 6 мл/кг ОЗТ. Получената AUC ROC възлезе на 0.88 (95% CI 0.74 - 1.00) и $p < 0.05$. Като най-добра прагова стойност на ВУО с най-висок индекс на Youden бе определена 11% (сензитивност 0.87, специфичност 0.80) Въпреки това в настоящото проучване бе избрана прагова стойност на повишение на МСО от 10%. Причината за това е клиничната значимост на такова повишение на МСО. За сравнение това е приблизително коронарният кръвоток необходим за две сърца.

Резултатите ни показват най-добра прагова стойност на ВУО 8.5% при сензитивност 0.95 и специфичност 0.82. Това означава, че ВУО идентифицира 95% от пациентите с повишение на МСО поне 10% и 82% от пациентите, които нямат повишение на МСО поне 10%.

Следва да се отбележи, че ВУО е показател, който бива използван погрешно изключително често в клиничната практика. Битува разбирането, че висока ВУО е патологична проява на хиповолемиа и много често се интерпретира като нужда от приложение на ОЗТ. Тази практика не е оправдана и води до прекомерно натоварване с ОЗТ, както и до критики към употребата на ВУО за предикция на отговора на вливания.

По-оправдано е да се каже, че ВУО над праговата стойност за позитивен отговор на ОЗТ отразява състояние на нормоволемиа, както е при здрави доброволци. Това означава, че сърцето има резерв от преднатоварване и би реагирало с повишение на МСО на обемен болус. Надпрагова стойност на ВУО в никакъв случай не дава повод да се приложи ОЗТ сама по себе си. Преценката дали е нужно да се инфузира обем се диктува от съображения, свързани с адекватност на кислородната доставка към тъканите и данни за загуба на голям циркулаторен обем. Все пак наистина много високи стойности на ВУО от порядъка на 20% и повече насочват към наличие на хиповолемиа.

От друга страна подпрагови стойности на ВУО дават добро основание да се въздържим от обемно натоварване на циркулацията. Ниски стойности на ВУО се свързват с позиция на сърцето в плоската част на кривата на Франк-Старкинг, т.е. ниска вероятност за позитивен отговор на ОЗТ. Това състояние на циркулацията е патологично и насочва към диагноза на хиперволемиа. Сърцето не може да повиши МСО в отговор на обемно натоварване. Голяма е вероятността за повишение на пълнещите налягания на сърцето и следователно се повишава вероятността за белодробна конгестия, оток на спланхникуса и т.н. – всички негативни ефекти от пренатоварване с ОЗТ.

ВУО е много добър хемодинамичен индекс, приложим лесно в ежедневната практика. Разбира се, като необходимо условие се изисква добро разбиране на сърдечносъдовата физиология. Така се избягва неправилна интерпретация на показанията на ВУО, както и на другите динамични хемодинамични показатели.

Предиктивна стойност на мини обемен тест

Мини обемен тест демонстрира висока предиктивна стойност за отговора на ОЗТ с AUC ROC 0.90 (95% CI 0.78 - 1.00) и $p < 0.05$.

Площта под ROC кривата за мини обемен тест се движи между 0.83 и 0.97 при различни автори [152, 154], median AUC ROC = 0.90.

Изчисли се средната стойност на AUC ROC за проучвания в общата популация за мини обемен тест, коригирана за броя пациенти във всяко проучване. Резултатът показва AUC ROC 0.93. Тази стойност е сравнима с получената при настоящото проучване 0.90. Фактът, че е малко по-висока може да се обясни с по-високата скорост на инфузия на мини-обемния болус, най-често 1-2 минути.

За отбелязване е, че при кардиохирургични пациенти са на лице само две проучвания за мини обемен тест като предиктор на отговора на ОЗТ [157, 158]. При тях средната площ под ROC кривата, коригирана спрямо броя пациенти в проучванията е 0.87, което е сравнимо с получената при настоящото изследване стойност 0.90.

С оглед на размера на изследваните групи при двете споменати проучвания ($n=21$ и при двете) представеното в дисертационния труд проучване е най-голямото в областта на сърдечната хирургия, засягащо мини обемен тест.

Определената като най-добра прагова стойност за повишение на МСО след мини обемен тест от 7.7% е близка до получената от Guinot et al. 7% [150] и е най-високата от всички проучвания, включени в литературния обзор. В преобладаващата част научни сведения прагът за повишение на МСО е 5-6%. Тази висока стойност (7.7%) може да бъде обяснена с тежкото състояние на изследваните пациенти, висока честота на левокамерна дисфункция предоперативно и директна миокардна увреда, нанесена при сърдечната операция.

Прагова стойност на мини обемен тест от 7.7% е с изчислена сензитивност 0.84 и специфичност 0.82. Следователно повишение на МСО от поне 7.7% след мини обемен тест предвижда позитивен отговор на ОЗТ при 84% от пациентите. При пациенти с повишение на МСО под 7.7% се предвижда негативен отговор на ОЗТ при 82% от случаите.

Едно ограничение на настоящото проучване е свързано с начина за определяне на предиктивна стойност на мини обемен тест. Според алгоритъма за измервания и интервенции е определено да се извърши измерване на базова стойност на МСО, мини обемен тест с 2 мл/кг ОЗТ, второ измерване на МСО, обемен тест с 4 мл/кг и финално измерване на МСО. Изчислената разлика между първо и второ и между първо и трето измерване на МСО се използва за дефиниране на респонъри. Описаната методика допуска статистическа неточност. Проучване на Enevoldsen разкрива, че така получените резултати може да не са достоверни [233]. Авторите препоръчват освен една стойност на МСО в края на мини обемния тест да се измери и още една преди началото на обемния тест. След това трябва да се използва разликата между първа и втора стойност на МСО относно отговора на мини обемен тест и разлика между трета и четвърта стойност на МСО относно отговора на обемен тест. В противен случай фалшиво се покачва предиктивната стойност на мини обемен тест. Този методологичен недостатък

на проучването беше идентифициран след прилагане на експерименталния протокол, след като вече бяха събрани необходими данни от участниците и може да се обвърже с високата определена предиктивна стойност на мини обемен тест.

Определяне на най-добър предиктор на отговорана ОЗТ при пациенти с ИАБП след сърдечна хирургия

Двата метода с много добра предиктивна стойност според получените резултати са ВУО и мини обемен тест. Предиктивната стойност на двата теста бе оценена като много близка, малко по-добра за ВУО, най-вече по отношение на сензитивността на метода.

ВУО е по-лесно приложим предиктор в клиничната практика, понеже не се изисква мониторинг на сърдечния минутен обем. Необходимо е само мониториране на инвазивно артериално налягане.

Въпреки това трябва да се подчертае, че мини обемен тест е приложим при по-широк контингент пациенти, поради възможността да се използва при пациенти с ритъмни нарушения, с отворен гръден кош, с наличие на спонтанни дихателни усилия, на спонтанно дишане и т.н. Следователно, в ранния постоперативен период, при контролирана механична вентилация, дълбоко седящ пациент с правилен ритъм може би ВУО е по-точният метод за предикция отговора на ОЗТ, докато мини обемен тест е по-надежден при пациенти с ИАБП, при които строгите критерии за ВУО не са изпълнени.

Предимства на проучването

Предложеното проучване има определени предимства. Това е първото изследване на отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП.

Това е първото проучване в България, фокусирано върху предикторите на отговора на ОЗТ ВУО и мини обемен тест.

Методологията на проучването (и в частност алгоритъмът за измервания и интервенции) е прецизирана с цел адекватно измерване на предиктивна стойност на изследваните параметри.

Друго предимство на проучването е, че МСО е измерен посредством пулмонална термодилиуция – златен стандарт за измерване.

Ограничения на проучването

Настоящото проучване има редица ограничения. На първо място размерът на изследваната група (n=30), въпреки че е сравним с голяма част от другите изследвания за “fluid responsiveness” в научната литература, е малък и е предпоставка за статистическо отклонение. Той се дължи най-вече на ниската честота на имплантиране на ИАБП в институцията, където е проведено изследването (4%).

Представеното проучване е едноцентрово и е възможно фактори, влияещи на клиничната практика в центъра на провеждане, да са повлияли на резултатите.

Настоящото проучване не обхваща някои валидирани методи за предикция на отговора на ОЗТ като ВПН и тест с ППК.

Компроментирането на ТОКИ може да бъде свързано с невъзможност за бързо и точно измерване на МСО в реално време.

Поради особености на методиката на изчисление на предиктивна стойност на мини обемен тест получената стойност може да е фалшиво завишена [233].

Заклучение

Изводи

Въз основа на получените резултати и анализ на данни се направиха следните изводи:

1. Честотата на позитивен отговор на ОЗТ при пациентите с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия е 63%.

2. Статичните хемодинамични показатели ЦВН, ВНПА и промени на ЦВН имат ниска предиктивна стойност за отговора на ОЗТ при пациентите с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия.

3. Динамичният показател ВУО има висока предиктивна стойност за отговора на ОЗТ при пациентите с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия. Най-информативна прагова стойност за диференциране на респондъри и нон респондъри е 8.5% (сензитивност: 95%, специфичност: 82%)

4. Мини обемен тест има висока предиктивна стойност за отговора на ОЗТ при пациентите с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия. Най-информативна прагова стойност за диференциране на респондъри и нон респондъри е 7.7% повишение на МСО (сензитивност: 84%, специфичност: 82%)

5. ТОКИ при настоящото проучване има ниска предиктивна стойност за отговора на ОЗТ, най-вероятно поради методологични особености и недостатъци на използвания

протокол. Екзактното мониторирането на МСО в реално време при ТОКИ е много трудно в клиничната практика.

6. Най-добър предиктор на отговора на ОЗТ при пациентите с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия е ВУО с прагова стойност 8.5%.

Приноси

Приноси с оригинален характер

1. За първи път се описва честота на позитивен отговор на ОЗТ при пациенти с ИАБП.
2. За първи път се прави оценка на предиктивна стойност на хемодинамични параметри и тестове при пациенти с ИАБП по отношение отговора на ОЗТ.
3. За първи път динамичен хемодинамичен показател се използва за предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП след поставяне на контрапулсатора на стендбай за 1 минута.
4. Представен е алгоритъм за поведение при пациентите с ИАБП в условията на циркулаторен шок.
5. За първи път в България се прави проучване на отговора на ОЗТ с употреба на ВУО и мини обемен тест при пациенти с ИАБП.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждава се ниска предиктивна стойност на статични хемодинамични показатели (ЦВН, ΔЦВН, ВНПА), доказана при други популации пациенти.
2. Потвърждава се висока предиктивна стойност на динамичният хемодинамичен показател ВУО, описана при други популации пациенти.
3. Потвърждава се висока предиктивна стойност на мини обемен тест, описана при други популации пациенти.

Препоръки

Въз основа на проучените данни от световната научна литература и резултатите от настоящото проучване се извеждат следните препоръки за клиничната практика:

1. Предлагаме употреба на „тригер – показатели“ за инициране на алгоритъм за обемен болус към циркулацията (повишен лактат, хипотензия, ниско ниво на венозна сатурация и т.н.)
2. Препоръчваме внимателна преценка на толеранса на пациента към вливания и отношението полза/риск от обемен болус в клиничния контекст, не само базирано на предикция на отговора на ОЗТ (преценка на риска от влошаване на респираторната функция, настъпване на хемодилуция и т.н.) [243].
3. Препоръчваме рутинно прилагане на предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с имплантирана ИАБП*
 - a. Предлагаме употреба на динамичен хемодинамичен показател за предикция на ОЗТ, когато е удачно.
 - b. Предлагаме употреба на мини обемен тест при пациенти, при които не са изпълнени условията за предикция чрез динамични хемодинамични показатели.

* освен при спешни ситуации с очевидна нужда от масивно вливане на ОЗТ (тежка хеморагия, начална фаза на септичен шок, тежка дехидратация и др.

Препоръки за бъдещи научни изследвания:

От литературния обзор е видно, че проучванията в областта на предикция на отговора на ОЗТ са реализирани при относително малък брой пациенти и имат значителна хетерогенност помежду си. Това прави трудно извеждане на дефинитивни заключения и при поседвалите метаанализи. Има нужда от мащабни, мултицентрови проучвания на отговора на ОЗТ при пациенти обект хирургия и интензивно лечение. Нужно е да се произведат международни препоръки за стандартизиране на подхода за предикция на отговора на ОЗТ.

Има необходимост от проучвания на предикцията на отговора на ОЗТ в различен контекст, например – кога да се прекрати продължителната бъбречнозаместителна терапия при пациенти с хиперволемиа.

Наблюдават се насочени усилия за проучване на толеранса на пациента към ОЗТ (fluid tolerance) като естествено продължение на темата за fluid responsiveness. В това научно поле сведенията са от последните няколко години и са наистина оскъдни до момента.

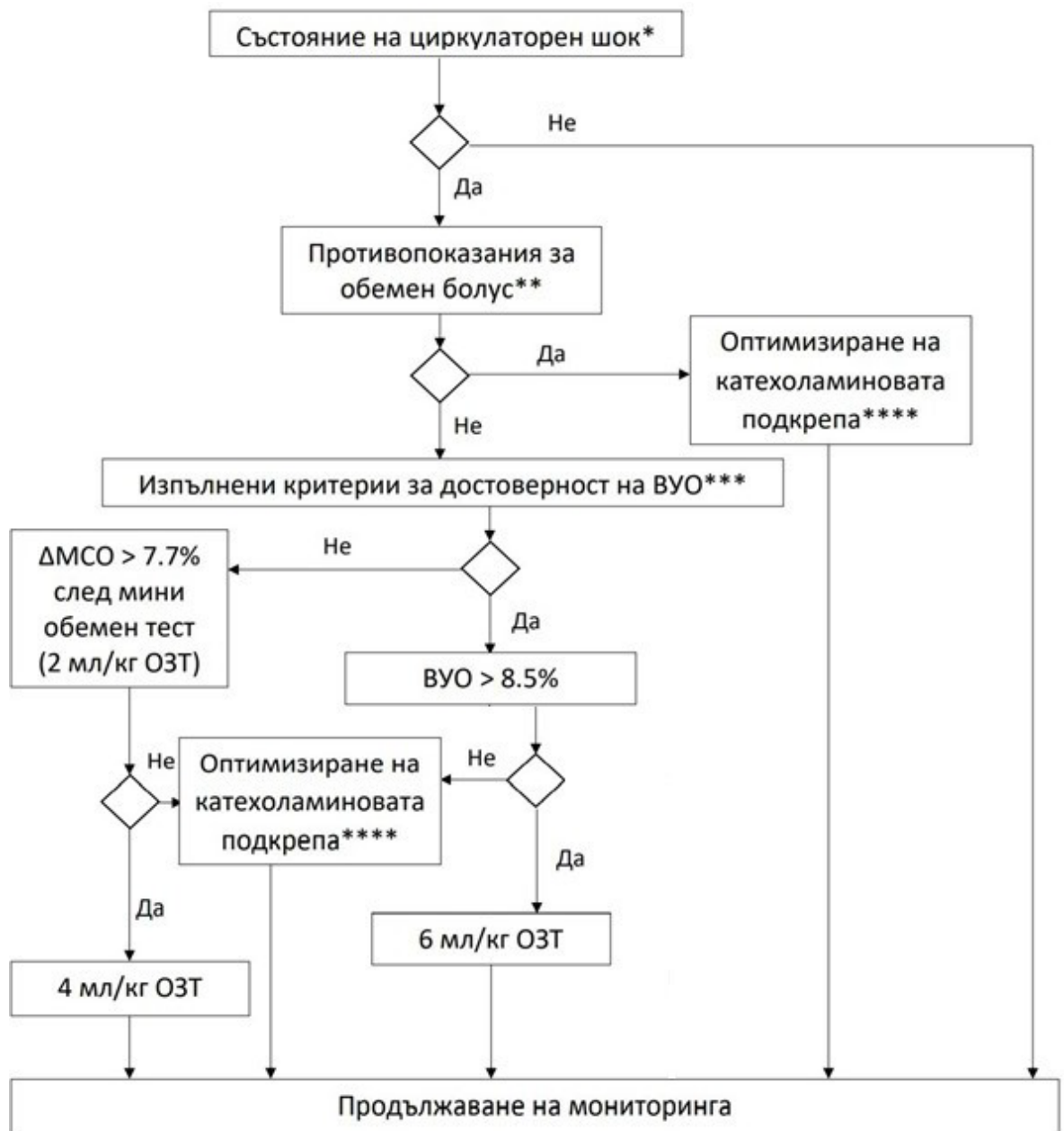
Друга насока за бъдещи проучвания може да бъде въпросът за въвеждане на нови методи за предикция отговора на ОЗТ с по добра предиктивна стойност и по-лесно приложими в ежедневно практика от утвърдените до момента. Важно развитие в областта би било изобретяването на устройсва за предикция на ОЗТ, които са по-достъпни от настоящите. Необходимо е идентифициране на сурогатни показатели на сърдечния дебит, които могат да се използват за точно проследяване на отговора на

вливания, без необходимост от специализирано оборудване с висока степен на инвазивност.

Алгоритъм за поведение при пациенти с ИАБП

На основание на получените резултати се изготви алгоритъм за поведение по отношение на прилагането на ОЗТ при пациентите с ИАБП след сърдечна хирургия.

Фиг. 30 Алгоритъм за поведение при пациенти с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия



*Наличие на поне едно от изброените

- САН < 90 mmHg
- СПН < 60 mmHg
- S_{cvO_2} < 50%
- Lact > 3 mmol/L
- СИ < 2.2 L/min/m²

**Противопоказания за обемен болус

- Критично ниско ниво на оксигенация (PaO₂ < 60 mmHg)
- Много високо ЦВН или ВНПА (> 18 mmHg)
- Други по клинична преценка полза/риск (значително завишен кумулативен баланс на течности, хемодилуция, постоперативен паралитичен илеус и др.)

***Критерии за достоверност на ВУО

- контролирана механична вентилация
- липса на спонтанни дихателни усилия
- дихателен обем 8 мл/кг
- правилен сърдечен ритъм
- затворен гръден кош

**** И отбременяване на циркулацията по преценка (диуретици, БЗТ, вазодилататори)

Списък с научни публикации във връзка с дисертационния труд

1. Enev R., Abedinov F., Bakalova N., Atanasova M., Chilingirova N., and Krastev P., 2023, "Stroke Volume Variation is a Good Predictor of Fluid Responsiveness in Cardiac Surgery Patients with Implanted Intra-aortic Balloon Pump", C. R. Acad. Bulg. Sci. , 76:4, 612–621. - импакт фактор 0.329

2. Enev R.; Mini Fluid Challenge for Prediction of Fluid Responsiveness in Patients with Intra-Aortic Balloon Pump after Cardiac Surgery; 2021; Sys Rev Pharm, 12:11: 611-614, E-ISSN 0976-2779 P-ISSN 0975-8453

3. Enev E., Krastev P., Abedinov F.; Prediction of fluid responsiveness: a review, Biotechnology & Biotechnological equipment; 2021; 35:1, 1147–1155 - импакт фактор 1.762